

UNIVERSIDAD DE SANTIAGO  
DE COMPOSTELA

FACULTAD DE QUÍMICA

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA



**DETERMINACIÓN DE LA CONFIGURACIÓN ABSOLUTA  
DE AMINOALCOHOLES POR RMN**

**VICTORIA LEIRO RODRÍGUEZ**

SANTIAGO DE COMPOSTELA, SEPTIEMBRE 2007

D. RICARDO RIGUERA VEGA, CATEDRÁTICO DE QUÍMICA ORGÁNICA, D. EMILIO QUIÑOÁ CABANA, CATEDRÁTICO DE QUÍMICA ORGÁNICA Y D. JOSÉ MANUEL SECO CASTRO, PROFESOR DE QUÍMICA ORGÁNICA EN LA UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

CERTIFICAN:

Que la memoria adjunta, titulada “Determinación de la configuración absoluta de aminoalcoholes por RMN”, que para optar al Grado de Doctora en Química presenta Victoria Leiro Rodríguez, ha sido realizada bajo su dirección en los laboratorios del Departamento de Química Orgánica y, considerando que constituye trabajo de Tesis Doctoral, autorizan su presentación en la Universidad de Santiago de Compostela.

Para que así conste, expiden el presente certificado en Santiago de Compostela, a 14 de Septiembre de 2007.

Fdo: Ricardo Riguera Vega

Fdo: Emilio Quiñoá Cabana

Fdo: José Manuel Seco Castro

# **DETERMINACIÓN DE LA CONFIGURACIÓN ABSOLUTA DE AMINOALCOHOLES POR RMN**

Memoria que, para optar al Grado de  
Doctora en Química por la Universidad de  
Santiago de Compostela, presenta

VICTORIA LEIRO RODRÍGUEZ

Fdo: Victoria Leiro Rodríguez

Visado en Santiago de Compostela  
Septiembre de 2007

*“Los que lo ven todo claro y están seguros de resolverlo todo fácilmente, son aquellos que tienen una inteligencia y una imaginación tan limitadas que no dudan ni un instante.”*

*Bertrand Russell*

*“¿Quién se atreverá a poner límites a los ingenios humanos? ¿Quién se atreverá a afirmar que ya se sabe todo aquello que se puede saber?”*

*Galileo Galilei*



A mis directores Ricardo, Emilio y José Manuel por haberme permitido realizar este trabajo en su grupo de investigación y haber confiado en mí.

A los compañeros que ya no están en nuestro grupo, y a los que les deseo un buen futuro: Faouzi, Juan Durán, Yolanda, Gloria, Kasia, Sergio, Roman, Patmos, Paula, Alejandra, Dani, Cristina, Ángel y Jacobo.

A Yuri por su simpatía y su interés por hacer las cosas bien. A Irene por ser una buena compañera. A Ana Cobo, a Rosa, a Bego, a Marce y a Félix por los buenos momentos tanto en el laboratorio como fuera de él. Sin olvidarme de la ayuda de Félix en mis inicios en este trabajo.

A Eloy por mantenernos informados de las noticias más curiosas, a Eduardo por sus silbidos melódicos, a Enrique por abrirme los desecadores cuando quedan “soldados” (jeje), a Paco por echarme siempre una mano en mis peleas con el Word, a Ana Sousa y a Iria por ser unas buenas compañeras, a Ramón por ser el Dj del laboratorio, a Luiz por su ayuda cuando surge algún problema informático, a Silvia por esas largas conversaciones de los primeros años.

A Juanchi por estar siempre ahí y por su ayuda en el día a día del laboratorio.

A Jose (otra vez) por su grandísima ayuda en esta recta final. Muchas gracias, Jose.

A Susana y a Raimond, por estar siempre ahí. A Sanmar y a Txiki, por esos momentos tan buenos que pasamos juntos (¡y los que nos quedan!). Sin olvidarme del toque de Sanmar a esta portada.

A Virginia y a Carlos, por todos esos viajes. A Olaya, por ser alguien muy importante en mi vida.

A mis padres por estar siempre ahí, por su enorme interés y preocupación por mí y por mi trabajo y porque sin ellos todo esto hubiera sido mucho más duro.

A Jairo, por su gran apoyo en todo momento y tener siempre palabras de aliento cuando las fuerzas flaquean.

A Ezra, el centro de mi universo.

*Índice*

---

**Resumen**

7

---

**Capítulo 1 - Introducción.**

♦ Introducción general	13
♦ Utilización de CSAs para la determinación de la configuración absoluta por RMN	17
- Introducción	17
- Características y tipos de agentes de solvatación quiral	18
- Fundamentos del método	19
- Variables que afectan a la magnitud de $\Delta\delta$	20
- Modelos para la determinación de la configuración absoluta	22
- Bases de datos de RMN en disolventes quirales para la determinación de la configuración	31
- Disolventes bidentados quirales para la determinación de la configuración absoluta	35
♦ Utilización de CDAs para la determinación de la configuración absoluta por RMN	39
- Generalidades sobre los métodos para determinar la configuración absoluta por RMN mediante derivatización doble	39
- Generalidades sobre los métodos para determinar la configuración absoluta por RMN mediante derivatización simple	49
- Principales aplicaciones de los métodos de derivatización doble	53
Aplicación a compuestos monofuncionales	53
Aplicación a compuestos polifuncionales	79
- Principales aplicaciones de los métodos de derivatización simple	97
Aplicación a compuestos monofuncionales	97
Aplicación a compuestos polifuncionales	107

---

**Capítulo 2 – Objetivos.**

♦ Objetivos	115
-------------	-----

---

### Capítulo 3 – Determinación de la configuración absoluta de 1,2-aminoalcoholes y sus éteres utilizando BPG como CSA.

♦ Introducción	123
♦ Complejos entre aminoalcoholes y BPG	125
♦ Procedimiento para la asignación de la configuración absoluta de 1,2-aminoalcoholes y 1,2-aminoéteres	134
♦ Conclusiones	135

---

### Capítulo 4 – Determinación de la configuración absoluta de 1,2-aminoalcoholes secundario/secundario.

♦ Introducción	141
♦ Análisis conformacional. Principales confórmeros de los <i>bis</i> -derivados de MPA de 1,2-aminoalcoholes con dos centros quirales	143
- Preferencia conformacional para el enlace C $\alpha$ -CO	144
- Preferencia conformacional para el enlace C(1')-C(2'): Análisis de Constantes de Acoplamiento	147
♦ Estudios de RMN	151
- Apantallamientos esperados para los <i>bis</i> -derivados de MPA de <i>sin</i> -1,2-aminoalcoholes	151
- Apantallamientos esperados para los <i>bis</i> -derivados de MPA de <i>anti</i> -1,2-aminoalcoholes	153
- Los espectros de RMN de <i>sin</i> -1,2-aminoalcoholes	155
- Los espectros de RMN de <i>anti</i> -1,2-aminoalcoholes	160
♦ RMN de los <i>bis</i> -derivados de 9-AMA de 1,2-aminoalcoholes con dos centros quirales	163
♦ RMN de los <i>bis</i> -derivados de MPA de 1,2-aminoalcoholes con dos centros quirales a baja temperatura	164
♦ Aplicación práctica	166
♦ Conclusiones	166

---

### Capítulo 5 – Determinación de la configuración absoluta de $\beta$ -aminoalcoholes con un centro quiral en posición $\beta$ .

♦ Introducción	169
♦ Análisis de las contribuciones apantallantes/desapantallantes de cada MPA	170
♦ Análisis conformacional de los $\beta$ -aminoalcoholes quirales en $\beta$	173

- Preferencia conformacional para el enlace C $\alpha$ -CO (fragmentos de MPA)	175
- Preferencia conformacional para el enlace C(1')-C(2')	177
- Preferencia conformacional para el enlace C(1')-O	182
♦ Estudios de RMN	186
- Evolución de los espectros con la temperatura	186
- Conformación y efectos apantallantes de los <i>bis</i> -derivados de MPA de $\beta$ -aminoalcoholes quirales en $\beta$	188
♦ Determinación de la configuración absoluta de $\beta$ -aminoalcoholes quirales en $\beta$ mediante derivatización doble	191
- Utilización de las señales de los metoxilos e hidrógenos C $\alpha$ H de los MPA para determinar la configuración de los $\beta$ -aminoalcoholes quirales en posición $\beta$	193
♦ Determinación de la configuración absoluta de $\beta$ -aminoalcoholes quirales en $\beta$ mediante derivatización simple	198
♦ Conclusiones	204

---

## Capítulo 6 – Determinación de la configuración absoluta de $\beta$ -aminoalcoholes con un centro quiral en posición $\alpha$ .

♦ Introducción	207
♦ Análisis de las contribuciones apantallantes/desapantallantes de cada MPA	208
♦ Análisis conformacional de los $\beta$ -aminoalcoholes quirales en $\alpha$	211
- Preferencia conformacional para el enlace C $\alpha$ -CO (fragmentos de MPA)	212
- Preferencia conformacional para los enlaces C(1')-C(2') y C(1')-N	213
♦ Estudios de RMN	218
- Evolución de los espectros con la temperatura	218
- Conformación y efectos apantallantes de los <i>bis</i> -derivados de MPA de $\beta$ -aminoalcoholes quirales en $\alpha$	220
♦ Determinación de la configuración absoluta de $\beta$ -aminoalcoholes quirales en $\alpha$ por derivatización doble	225
- Utilización de las señales de los metoxilos e hidrógenos C $\alpha$ H de los MPA para determinar la configuración de los $\beta$ -aminoalcoholes quirales en posición $\alpha$	226
♦ Determinación de la configuración absoluta de $\beta$ -aminoalcoholes quirales en $\alpha$ por derivatización simple	233
♦ Conclusiones	243

---

## Capítulo 7 – Experimental.

♦ Cálculos	247
♦ Espectroscopia de RMN	247
♦ General	247
♦ Procedimiento general de esterificación de aminoácidos	250
♦ Procedimiento general de reducción de cianhidrinas	250
♦ Síntesis de los aminoalcoholes y aminoéteres no comerciales	251
♦ Procedimiento general de formación de los complejos entre la BPG y los aminoalcoholes y sus éteres	259
♦ Datos de RMN de $^1\text{H}$ de los complejos formados entre la BPG y los aminoalcoholes y aminoéteres	259
♦ Procedimiento general de derivatización	267
♦ Síntesis de los <i>bis</i> -derivados de ( <i>R</i> )- y ( <i>S</i> )-MPA del ( <i>S,S</i> )-1 <i>d</i> -2-aminopropanol	267
♦ Datos espectroscópicos de los dibenzoatos de aminoalcoholes secundario/secundario	272
♦ Datos espectroscópicos de los <i>bis</i> -derivados de MPA de 1,2-aminoalcoholes secundario/secundario	272
♦ Datos espectroscópicos de los <i>bis</i> -derivados de 9-AMA de 1,2-aminoalcoholes secundario/secundario	283
♦ Datos espectroscópicos de los acetatos y dibenzoatos de los $\beta$ -aminoalcoholes quirales en posición $\beta$	285
♦ Datos espectroscópicos de los <i>bis</i> -derivados de MPA de los $\beta$ -aminoalcoholes quirales en posición $\beta$	286
♦ Datos espectroscópicos de los <i>bis</i> -derivados de 9-AMA de los $\beta$ -aminoalcoholes quirales en posición $\beta$	291
♦ Desplazamientos químicos de RMN de $^1\text{H}$ de los $\text{C}\alpha\text{H}$ y OMe de los <i>bis</i> -derivados de MPA de los $\beta$ -aminoalcoholes quirales en posición $\beta$ a distintas temperaturas	293
♦ Datos espectroscópicos de los acetatos y dibenzoatos de los $\beta$ -aminoalcoholes quirales en posición $\alpha$	295
♦ Datos espectroscópicos de los <i>bis</i> -derivados de MPA de los $\beta$ -aminoalcoholes quirales en posición $\alpha$	296
♦ Desplazamientos químicos de RMN de $^1\text{H}$ de los $\text{C}\alpha\text{H}$ y OMe de los <i>bis</i> -derivados de MPA de los $\beta$ -aminoalcoholes quirales en posición $\alpha$ a distintas temperaturas	301

---

## *Abreviaturas y acrónimos*

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub>**: rotación óptica específica

**ac**: acuoso

**9-AHA**:  $\alpha$ -(9-antril)- $\alpha$ -hidroxiacetato de etilo

**AMAA**: ácido arilmetoxiacético

**9-AMA**: ácido  $\alpha$ -(9-antril)- $\alpha$ -metoxiacético

**ap**: antiperiplanar

**Ar**: arilo, argón

**BINOL**: 1,1'-bi-2-naftol

**BPG**: *N*-Boc-fenilglicina

**c**: cuartete

**°C**: grados Celsius

**CD**: dicroísmo circular

**CDA**: agente derivatizante quirál

**CLSR**: reactivo lantánido de desplazamiento quirál

**CSA**: agente solvatante quirál

**d**: doblete

**dd**: doble doblete

**DFT**: Teoría del funcional de la densidad

**DMAP**: *N,N*-dimetilaminopiridina

**dt**: doble triplete

**$\delta$** : desplazamiento químico

**$\Delta E$** : diferencia de energía

**$\Delta\delta$** : diferencia de desplazamientos químicos

**EDC**: hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetil-aminopropil)carbodiimida

**eq**: ecuación

**equiv**: equivalente(s)

**g**: gramo(s)

**h**: hora(s)

**HF**: Hartree-Fock

**IE**: impacto electrónico

**J**: constante de acoplamiento

**Kcal**: kilocaloría(s)

**m**: multiplete



**M<sup>+</sup>**: ión molecular

**mg**: miligramo(s)

**mHz**: megahercio(s)

**min**: minuto(s)

**mL**: mililitro(s)

**MM**: mecánica molecular

**mmol**: milimol(es)

**MPA**: ácido  $\alpha$ -metoxi- $\alpha$ -fenilacético

**MS**: espectrometría de masas

**MTPA**: ácido  $\alpha$ -metoxi- $\alpha$ -trifluorometil- $\alpha$ -fenilacético

**nm**: nanómetro(s)

**2-NTBA**: ácido  $\alpha$ -(2-naftil)- $\alpha$ -*tert*-butoxiacético

**ORD**: dispersión rotatoria óptica

**ppm**: parte(s) por millón

**quint**: quintuplete

**RMN**: resonancia magnética nuclear

**s**: singlete

**sa**: singlete ancho

**sp**: sinperiplanar

**t**: triplete

**ta**: temperatura ambiente

**THF**: tetrahidrofurano

**TMS**: tetrametilsilano

**$\mu$ L**: microlitro(s)

*Resumen*

## RESUMEN.

Dado que buena parte de las propiedades químicas, biológicas y farmacéuticas de un compuesto orgánico vienen determinadas por su configuración absoluta, junto con la creciente necesidad de obtener nuevos fármacos y, en general, productos químicos enantioméricamente puros (lo que ha provocado un gran crecimiento en campos como la síntesis y catálisis asimétricas), es necesario disponer de métodos simples y fiables para determinar la pureza enantiomérica y la configuración absoluta de cualquier compuesto orgánico quiral.

Existen varias técnicas utilizadas para la determinación de la configuración absoluta. Entre ellas podemos destacar la cristalografía de Rayos X, los métodos quiroópticos [dicroísmo circular (CD), dispersión rotatoria óptica (ORD) o la rotación óptica específica], y los métodos que se basan en la espectroscopia de RMN.<sup>√</sup>

Actualmente, la espectroscopia de RMN es el método más conveniente y útil para el análisis estructural de compuestos orgánicos en disolución. Se ha hecho más poderoso aún con el desarrollo de diferentes estrategias que permiten distinguir entre enantiómeros en las condiciones experimentales de RMN. En todos los casos, esto se ha conseguido al crear un entorno quiral que elimina la equivalencia de configuraciones enantioméricas.

Todos los procedimientos para la determinación de la configuración absoluta por RMN se basan en una misma idea: los dos enantiómeros de un compuesto presentan espectros de RMN idénticos en disolventes aquirales, por lo tanto, para poder obtener espectros de RMN diferentes para cada uno de los dos enantiómeros, es necesaria la presencia de una segunda especie, un reactivo auxiliar quiral de configuración conocida, de tal manera que entre ambas moléculas (sustrato y reactivo auxiliar) se forme algún tipo de complejo o se unan covalentemente. En cualquiera de los dos casos, las dos nuevas especies, formadas entre cada uno de los enantiómeros del sustrato y el auxiliar quiral, serán diastereoisómeras y, por lo tanto, los espectros de RMN serán diferentes. Esas diferencias observadas en los espectros de RMN serán características para cada configuración y, por ello, permitirán determinarla, tal y como se verá más adelante.

En general, los métodos que se utilizan para determinar la configuración por RMN se dividen en los grandes grupos:

---

<sup>√</sup> Seco, J.M.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 17.

a) Los métodos en los que se comparan los espectros de RMN de dos derivados, partiendo del sustrato de configuración desconocida y los dos enantiómeros de un reactivo auxiliar (derivatización doble); y

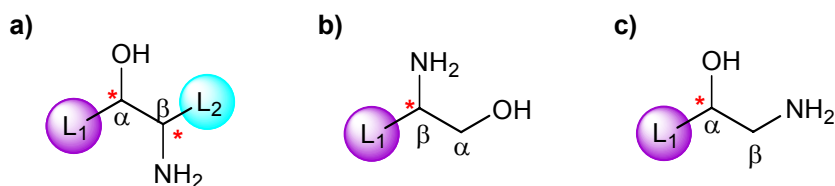
b) Aquellos métodos en los que únicamente es necesario analizar un derivado, que se genera a partir del sustrato y uno de los enantiómeros del reactivo auxiliar (derivatización simple).

Para el caso de compuestos monofuncionales existe una amplia variedad de métodos, tanto de derivatización doble como simple.

La aplicación de estos procedimientos de RMN a compuestos polifuncionales que contienen más de un centro quiral, requiere análisis más complejos al tratarse de situaciones mucho más complicadas. A pesar de ello, se han establecido ya métodos fiables que permiten determinar la configuración absoluta de algunos compuestos polifuncionalizados (dioles y trioles) tan fácilmente como ocurre en el caso de los compuestos monofuncionales.

En esta tesis se aborda el estudio de métodos para llevar a cabo la asignación de la configuración absoluta por RMN de un tipo de compuestos orgánicos polifuncionales de gran importancia, los aminoalcoholes. Estos compuestos son de enorme interés ya que participan en muchas síntesis y están presentes, como subestructuras, en un gran número de productos naturales y de sustancias quirales activas biológicamente, algunas de las cuales poseen una gran utilidad como fármacos.

Los aminoalcoholes que se estudian a lo largo de este trabajo son: a)  $\beta$ -aminoalcoholes con centros quirales en  $\alpha$  y en  $\beta$  (ambos grupos funcionales, hidroxilo y amino, están en carbonos asimétricos); b)  $\beta$ -aminoalcoholes con un centro quiral en posición  $\beta$  (en este caso, el grupo amino es el que se localiza en el carbono asimétrico) y sus carboéteres, y c)  $\beta$ -aminoalcoholes con un centro quiral en posición  $\alpha$  (ahora, es el hidroxilo el que está en el carbono asimétrico).



Comenzaremos con un método que emplea agentes solvatantes quirales (CSAs), para poder determinar la configuración absoluta de estos compuestos sin necesidad de

establecer uniones covalentes con el auxiliar quiral, para a continuación, pasar a describir varios métodos en los que se utilizan agentes derivatizantes quirales (CDAs) como auxiliares quirales.

En el primer caso, hemos elegido la BPG como CSA; mientras que en el segundo, se ha utilizado el MPA como CDA.

Además, para los  $\beta$ -aminoalcoholes con un centro quiral en posición  $\beta$  y los  $\beta$ -aminoalcoholes con un centro quiral en posición  $\alpha$ , se han desarrollado métodos de derivatización doble en los que se utilizan los hidrógenos del sustrato como señales de diagnóstico y otros métodos, en los que las señales de diagnóstico son el  $C\alpha H$  y el OMe del MPA. Siendo esta la primera vez que se utilizan las señales del auxiliar para determinar la configuración del sustrato.

También se han desarrollado métodos en los que sólo es necesario preparar un derivado y luego comparar su espectro con otro registrado a temperatura más baja, solucionando así uno de los problemas más habituales que se presentan en el día a día del trabajo en un laboratorio de Química Orgánica —especialmente en aquellos que trabajan con productos naturales— como es la disponibilidad de una cantidad suficiente de muestra.

*Capítulo **1***  
*Introducción*

## INTRODUCCIÓN GENERAL

Dado que buena parte de las propiedades químicas, biológicas y farmacéuticas de un compuesto orgánico vienen determinadas por su configuración absoluta, junto con la creciente necesidad de obtener fármacos y, en general, productos químicos enantioméricamente puros (lo que ha provocado un gran crecimiento en campos como la síntesis y catálisis asimétricas), es necesario disponer de métodos simples y fiables para determinar la pureza enantiomérica y la configuración absoluta de cualquier compuesto orgánico quiral.

Existen varias técnicas utilizadas para la determinación de la configuración absoluta. Entre ellas podemos destacar la cristalografía de Rayos X, los métodos quiroópticos [dicroísmo circular (CD),<sup>1</sup> dispersión rotatoria óptica (ORD) o la rotación óptica específica] y los métodos que se basan en la espectroscopia de RMN.<sup>2</sup>

Para poder determinar la configuración absoluta mediante análisis de cristalografía de Rayos X es necesario disponer de un buen monocristal, lo que supone una importante limitación. En el caso de métodos como el Dicroísmo Circular (CD) es necesario que el sustrato disponga de cierta rigidez conformacional y la presencia de determinados cromóforos, o grupos funcionales adecuados para preparar los correspondientes derivados (Método de Harada-Nakanishi)<sup>1</sup> y, por otro lado, el equipamiento necesario no suele ser habitual en los laboratorios de Química Orgánica.

En los últimos años se han planteado diferentes soluciones al problema de la determinación de la configuración absoluta basadas en la espectroscopia de RMN.<sup>2</sup> Se trata de una técnica muy útil y recurrida por sus evidentes ventajas: actualmente, la gran mayoría de los laboratorios dispone de los instrumentos necesarios; no es indispensable conocer a fondo los fundamentos del método para poder aplicarlo; se necesitan pequeñas cantidades de muestra que, además, pueden ser recuperadas, y el análisis se hace en disolución, pudiendo aplicarse tanto a muestras sólidas como a líquidas.

Todos los procedimientos para la determinación de la configuración absoluta por RMN se basan en una misma idea: los dos enantiómeros de un compuesto presentan

---

<sup>1</sup> Nakanishi, K.; Berova, N.; Woody, R. W. "Circular dichroism" Wiley-VCH, Inc., New York, **2000**.

<sup>2</sup> a) Seco, J.M.; Quiñoá E.; Riguera, R. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 17. b) Eliel, E.L.; Wilen, S.H. "Stereochemistry of organic compounds" Wiley-Interscience, New York, **1994**. c) Helmchen, G.; Hoffmann, R.W.; Mulzer, J.; Schaumann, E. "Methods in Organic Chemistry. Stereoselective synthesis" Houben-Weyl, Vol. 1, Thieme Stuttgart New York, **1996**, pp. 253.

espectros de RMN idénticos en disolventes aquirales, por lo tanto, para poder obtener espectros de RMN diferentes para cada uno de los dos enantiómeros es necesaria la presencia de una segunda especie, un reactivo auxiliar quiral de configuración conocida, de tal manera que entre ambas moléculas (sustrato y reactivo auxiliar) se forme algún tipo de complejo o se unan covalentemente. En cualquiera de los dos casos, las dos nuevas especies, formadas entre cada uno de los enantiómeros del sustrato y el auxiliar quiral, serán diastereoisómeras y, por lo tanto, los espectros de RMN serán diferentes. Esas diferencias observadas en los espectros de RMN serán características para cada configuración y, por ello, permitirán determinarla, tal y como se verá más adelante.

En general, los métodos que se utilizan para determinar la configuración por RMN se dividen en dos grandes grupos:<sup>2a,3</sup>

- a) Los métodos en los que se comparan los espectros de RMN de dos derivados, partiendo del sustrato de configuración desconocida y de los dos enantiómeros de un reactivo auxiliar (derivatización doble); y
- b) Aquellos métodos en los que únicamente es necesario analizar un derivado, que se genera a partir del sustrato y uno de los enantiómeros del reactivo auxiliar (derivatización simple).

Entre los primeros podemos citar tres casos bien diferenciados:

1- El uso de disolventes quirales para RMN o, en su defecto, aditivos quirales en disolventes aquirales<sup>4</sup> (CSAs). En este caso, el sustrato es analizado por RMN en un entorno quiral creado por un disolvente quiral o por la adición de un agente de solvatación quiral (CSA) en un disolvente aquiral estándar de RMN. Lo que se analiza es el complejo formado entre sustrato-disolvente quiral (agente solvatante) y se hace necesario comparar por separado los espectros de los dos complejos diastereoisómeros, generados a partir del sustrato y los dos enantiómeros del disolvente quiral o del agente solvatante quiral. Estos métodos suelen utilizarse generalmente para determinar la pureza enantiomérica, dado que es difícil obtener modelos de uso general que permitan establecer correlaciones entre las diferencias que se observan en los espectros de RMN y la configuración del sustrato. Además, y dado que la interacción es de tipo no covalente, la rigidez conformacional de los complejos resultantes suele ser poca y los espectros no presentan, en muchos casos,

---

<sup>3</sup> Seco, J.M; Quiñoá E; Rigüera, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 2915.

<sup>4</sup> Weisman, G. R. "Nuclear Magnetic Resonance Analysis Using Chiral Solvating Agents" in Morrison, J. D., Ed., *Asymmetric Synthesis*, Vol. 1, Academic, New York, **1983**, pp. 153.



diferencias significativas. La ventaja es que no se necesita llevar a cabo ningún tipo de transformación química, ya que se trata simplemente de la formación de un complejo que, por lo general, suele hacerse directamente en el tubo de RMN.

2- Reactivos auxiliares quirales<sup>2a,3,5</sup> (CDAs). En este caso, se utilizan los dos enantiómeros de un reactivo auxiliar quiral que se enlazan covalentemente al sustrato y se analizan, por lo tanto, los espectros de los dos derivados, que son diastereoisómeros. Se logra así una mayor rigidez conformacional y diferencias más significativas en los espectros de RMN. Los métodos descritos suelen ser de aplicación general y se utilizan tanto para la determinación de la configuración como para la composición enantiomérica. Aunque en un primer momento pudiera pensarse que el principal inconveniente de estos métodos es la etapa de preparación de los derivados para su posterior análisis (síntesis y purificación), se han desarrollado métodos en los que estas etapas se han reducido enormemente mediante el uso de reactivos auxiliares unidos a soportes poliméricos que permiten hacer todo el proceso directamente en el tubo de RMN, eliminando las etapas de purificación.<sup>6</sup>

3- Por último, cabe citar el uso de lantánidos con ligandos quirales o aquirales<sup>7</sup> (CLSR). En el caso de que dispongan de ligandos quirales, suelen utilizarse igual que los agentes solvatantes y, en cualquier caso, suelen utilizarse conjuntamente con reactivos auxiliares quirales en aquellas situaciones en las que los espectros de los derivados obtenidos no presenten diferencias en los espectros de RMN lo suficientemente grandes, debido, en la mayor parte de los casos, a una alta flexibilidad conformacional.

En lo que se refiere a los métodos en los que es necesario la preparación y posterior análisis de un único derivado, preparado a partir del sustrato y sólo uno de los enantiómeros del reactivo auxiliar, es necesario comparar el espectro de RMN de este derivado obtenido a temperatura ambiente con:

1) El espectro de ese mismo derivado registrado a una temperatura más baja. Se analizan, en este caso, los efectos que produce el aumento de la población de las conformaciones más estables, como consecuencia de la disminución de la temperatura.

---

<sup>5</sup> a) Rinaldi, P. L. "The Determination of Absolute Configuration Using Nuclear Magnetic Resonance Techniques", *Prog. Nucl. Magn. Spectrosc.* **1982**, 15, 291. b) Yamaguchi, S. "Nuclear Magnetic Resonance Analysis Using Chiral Derivatives" in Morrison, J. D., Ed., *Asymmetric Synthesis*, Vol. 1, Academic, New York, **1983**, pp. 125.

<sup>6</sup> Porto, S.; Durán, J.; Seco, J.M.; Quiñoá E.; Riguera, R. *Org. Lett.*, **2003**, 5, 2979.

<sup>7</sup> Yasuhara, F.; Yamaguchi, S. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 4085.

2) El espectro de ese mismo derivado después de haberse formado un complejo con una sal de bario. En este caso, el cambio conformacional que experimenta el derivado al formarse el complejo es el responsable de las diferencias que se observan en los espectros de RMN.

3) El espectro del sustrato sin derivatizar. En este caso, el sistema aromático del reactivo auxiliar proyecta su efecto apantallante principalmente sobre los hidrógenos de uno de los sustituyentes del carbono asimétrico, justamente aquel que se encuentra enfrentado a dicho sistema aromático en la conformación más representativa desde el punto de vista de RMN.

## UTILIZACIÓN DE CSAs PARA LA DETERMINACIÓN DE LA CONFIGURACIÓN ABSOLUTA POR RMN

### Introducción

Como ya se ha adelantado anteriormente, uno de los posibles procedimientos que pueden emplearse para determinar la configuración absoluta de un compuesto mediante RMN es aquel que utiliza agentes de solvatación quiral (CSAs). Este tipo de agentes son compuestos ópticamente puros que se unen *in situ* al sustrato mediante interacciones no covalentes, de tal manera que los complejos así formados (entre cada enantiómero del sustrato y el CSA) son diastereoisómeros y, por lo tanto, dan lugar a espectros de RMN diferentes.

Basándose en los estudios de RMN realizados en 1965 por Raban y Mislow<sup>8</sup> con disolventes quirales no racémicos, Pirkle<sup>9</sup> (1966) demostró la posibilidad de distinguir entre enantiómeros al registrar los espectros de RMN de <sup>19</sup>F del 2,2,2-trifluoro-1-feniletanol (TFPE, **1.1**) en (-)- $\alpha$ -metilbencilamina (PEA, **1.4**, Figura 1). Experimentalmente comprobó que el grupo trifluorometilo no resuena igual en los dos enantiómeros, sino que lo hacen con una diferencia de 2 Hz (a 56 mHz). En el mismo año, Burlingame<sup>10</sup> y Pirkle también encontraron que se apreciaban diferencias en los correspondientes espectros de RMN de <sup>1</sup>H.

La observación experimental de que dos enantiómeros puedan exhibir diferentes espectros de RMN es el punto de partida para poder desarrollar métodos que permitan determinar la configuración absoluta de cada uno de ellos por RMN; aunque, en muchos casos, la ausencia de una relación entre esas diferencias entre los espectros y la configuración hace que estos métodos se utilicen únicamente para determinar en qué proporción se encuentran los dos enantiómeros en una mezcla. En cualquiera de los casos, no es necesario el uso de un disolvente quiral, siendo el empleo de un CSA no racémico en un disolvente aquiral la alternativa más usada.

<sup>8</sup> Raban, M.; Mislow, K. *Tetrahedron Lett.* **1965**, 4249.

<sup>9</sup> a) Pirkle, W.H.; Hoover, D.J. *Top. Stereochem.* **1982**, 13, 263. b) Pirkle, W.H. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 1837.

<sup>10</sup> Pirkle, W.H.; Burlingame, T.G. *Tetrahedron Lett.* **1966**, 88, 4294.

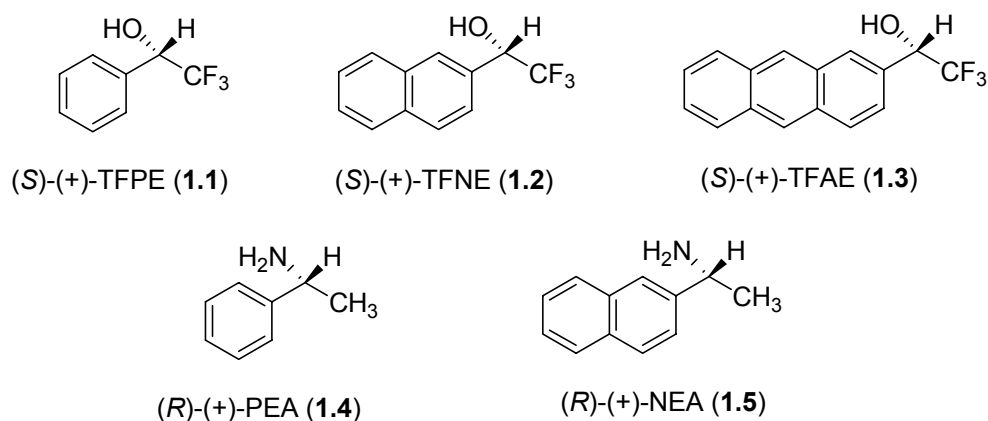
A continuación se expone, de forma breve, qué tipos de agentes suelen utilizarse, los mecanismos mediante los que funcionan, y algunas de las aplicaciones más características.

## Características y tipos de agentes de solvatación quiral

Desde el punto de vista estructural, los CSAs y los sustratos han de tener una funcionalización complementaria que les permita formar un complejo mediante algún tipo de interacción (enlaces de hidrógeno, interacciones electrostáticas, interacciones  $\pi$ - $\pi$ ...).

Los CSAs pueden ser ácidos, aminas, alcoholes, sulfóxidos o compuestos cíclicos, tales como ciclodextrinas, éteres corona, péptidos, etc. que interaccionan con los correspondientes grupos complementarios de los sustratos, generando en cada enantiómero del mismo un entorno químico diferente, que se traduce en diferencias en los espectros de RMN gracias al efecto anisotrópico provocado por determinados grupos (fenilo, naftilo, antrilo, etc). Siendo esta, otra de las características estructurales de los CSAs: disponer de grupos con marcado efecto anisotrópico para modificar los desplazamientos químicos de los sustituyentes del sustrato. Dado que los complejos CSA-sustrato son diastereoisómeros, los sustituyentes del sustrato que verán modificados sus desplazamientos químicos dependerán de la configuración del CSA.

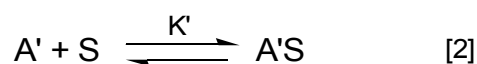
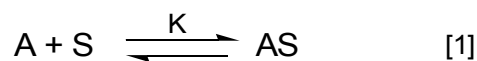
Entre los CSAs más utilizados cabe destacar: el 2,2,2-trifluoro-1-feniletanol (TFPE, **1.1**), el 2,2,2-trifluoro-1-(1-naftil)etanol (TFNE, **1.2**), el 2,2,2-trifluoro-1-(9-antril)etanol (TFAE, **1.3**) también llamado “alcohol de Pirkle”, la 1-feniletilamina (PEA, **1.4**) y la 1-(1-naftil)etilamina (NEA, **1.5**, Figura 1). De éstos, los fluoroalcoholes (**1.1-1.3**) son relativamente ácidos e interaccionan fuertemente con sustratos que tienen dos o más centros básicos, mientras que las aminas **1.4** y **1.5** se utilizan mayoritariamente como CSAs para ácidos orgánicos y otros sustratos con carácter ácido. De todos ellos, sólo en el caso del TFPE, TFAE, PEA y NEA se dispone comercialmente de los dos enantiómeros.



**Figura 1.** Estructuras de algunos de los CSAs más utilizados.

## Fundamentos del método

Las ecuaciones [1] y [2] describen la formación de los complejos entre los dos enantiómeros de un sustrato ( $A$ ,  $A'$ ) y el agente de solvatación quiral ( $S$ ). Estos complejos son diastereoméricos y pueden, en principio, tener diferentes propiedades, tales como diferentes espectros de RMN y diferente estabilidad ( $K \neq K'$ ), entre otras.



Cuando los equilibrios, representados en las ecuaciones [1] y [2], son suficientemente rápidos con respecto a la escala de tiempos de RMN, se observará, en cada caso, un espectro de RMN que reflejará el promedio entre los espectros de los complejos diastereoméricos ( $AS$  y  $A'S$ ) y los de los enantiómeros sin complejar ( $A$  y  $A'$ ) en función de sus poblaciones relativas. Por lo tanto, el resultado será un espectro de RMN diferente para cada uno de los complejos ( $AS$  y  $A'S$ ).

Las diferencias de los desplazamientos químicos<sup>11</sup> ( $\Delta\delta$ ) entre ellos se describen mediante la ecuación [3], donde  $\delta^{AS}$  y  $\delta^{A'S}$  son las diferencias de desplazamiento químico

<sup>11</sup> Las diferencias de los desplazamientos químicos ( $\Delta\delta$ ) de los sustituyentes de un sustrato dan información sobre la localización o disposición espacial de ese sustituyente del sustrato con respecto al grupo aromático del CSA, por lo que, a través de sus signos se podrá conocer la configuración absoluta del centro quiral del sustrato en el que se encuentra dicho sustituyente.

entre los respectivos complejos y los enantiómeros libres sin complejar. El signo de  $\Delta\delta$  para un complejo en particular dependerá de la configuración de cada uno de sus componentes: CSA y sustrato.

$$\Delta\delta = \frac{[AS]}{[A]} \delta^{AS} - \frac{[A'S]}{[A']} \delta^{A'S} \quad [3]$$

### Variables que afectan a la magnitud de $\Delta\delta$

A la hora de determinar la configuración o la pureza enantiomérica mediante estos métodos, hay que tener en cuenta que existen ciertas variables que afectan a la magnitud de  $\Delta\delta$ .

La pureza enantiomérica del CSA es una de ellas. Por ejemplo, en el caso de que el CSA sea racémico y como consecuencia de la rapidez del equilibrio, los sustratos enantiómeros serán solvatados en igual proporción por los dos enantiómeros del CSA, por lo que, en ese caso, el  $\Delta\delta$  será cero.

Por otro lado, dado que los enlaces de hidrógeno son un tipo de interacción muy importante entre los CSA y los sustratos, la elección del disolvente en el que se llevará a cabo el experimento es muy importante. La asociación CSA-sustrato es mucho más fuerte y, por tanto, el  $\Delta\delta$  mayor en disolventes no polares. La adición de pequeñas cantidades de un compuesto polar reducen severamente la magnitud de  $\Delta\delta$ , pudiendo llegar a anularlas, ya que el compuesto polar puede competir con el sustrato por el CSA o alterar la conformación del complejo.

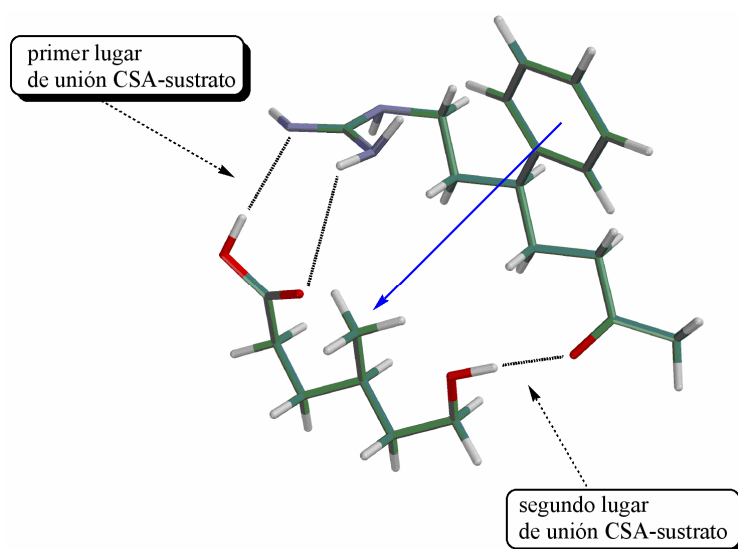
La relación CSA/sustrato también influye sustancialmente en la magnitud de  $\Delta\delta$ , que aumenta al incrementar la concentración de CSA hasta que el sustrato queda completamente solvatado por el CSA. Aunque la concentración requerida para producir este efecto depende de la fortaleza de la interacción sustrato-disolvente, en el caso de los fluoroalcoholes del tipo **1.1**, **1.2** y **1.3** (Figura 1) se observan valores de  $\Delta\delta$  máximos para relaciones CSA/sustrato comprendidas entre 2 y 5.

La reducción de la temperatura generalmente se traduce en un aumento del valor de  $\Delta\delta$ . Esto puede atribuirse a que, en algunos casos, al disminuir la temperatura, aumenta la constante de equilibrio para la asociación CSA-sustrato, pero también a que una reducción de la temperatura aumenta las diferencias intrínsecas de los espectros de los complejos al

incrementar las poblaciones de las conformaciones que proporcionan un mayor valor de  $\Delta\delta$ .

Algunas de las características estructurales del CSA también afectan a la magnitud de  $\Delta\delta$ . Como ya se ha indicado anteriormente, es fundamental la existencia de un grupo funcional en el CSA que pueda interactuar con el sustrato, pero para una mayor eficacia, es conveniente que el CSA posea un segundo grupo que interactúe con otro grupo funcional del sustrato, lo que impedirá, en cierta medida, su libertad de movimiento aportando una mayor rigidez conformacional al complejo (Figura 2).

La naturaleza del grupo arilo (fenilo, naftilo, antrilo, etc.) también es importante, pero lo es más su orientación. Una orientación adecuada y una mayor rigidez conformacional serán decisivos a la hora de observar de forma efectiva el efecto anisotrópico sobre los sustituyentes del sustrato.



**Figura 2.** Interacciones y transmisión de efectos apantallantes.

## Modelos para la determinación de la configuración absoluta

Aunque los CSAs se utilizan mayoritariamente para determinar excesos enantioméricos,<sup>12</sup> también se utilizan en algunos casos para asignar la configuración absoluta,<sup>9a,13</sup> ya que es posible relacionar el signo de las diferencias de desplazamientos químicos ( $\Delta\delta$ ) observados experimentalmente para los sustituyentes del sustrato con su configuración absoluta. Así, en la bibliografía pueden encontrarse varios ejemplos en los que se utilizan CSAs para determinar la configuración absoluta de distintos tipos de sustratos: arilaminas,<sup>13a</sup> ésteres sulfinicos cíclicos y aciclicos,<sup>13b</sup> lactonas,<sup>13c,d</sup> alenos,<sup>13e,f</sup> oxaziridinas,<sup>13g,h</sup> sulfóxidos,<sup>13i</sup> butenólidos de tipo anonacénico,<sup>13j</sup> tiaoleatos sulfóxidos,<sup>13k</sup>  $\alpha$ -aciloxicetonas,<sup>14</sup> etc.

La correlación entre la configuración y las diferencias de desplazamientos químicos depende del número y clase de interacciones posibles entre el sustrato y el CSA (Figura 3). Por ello, el uso de esta técnica (CSA-RMN) para asignar la configuración absoluta de un compuesto requiere de un preciso conocimiento de los distintos mecanismos mediante los que interaccionan el sustrato y el CSA, así como de la conformación del complejo formado, para poder saber exactamente cuál es el efecto causado por el grupo anisotrópico del CSA sobre los sustituyentes del sustrato.

Existen varios modelos para poder asignar la configuración absoluta mediante esta técnica. Comenzaremos por describir el "**Modelo para sustratos dibásicos.**" Este modelo es el que se aplica en el caso de los fluoroalcoholes del tipo **1.1**, **1.2** y **1.3** (Figura 1).

Como ya se ha indicado anteriormente, estos métodos requieren que el CSA y el sustrato tengan funcionalidades complementarias para poder formar el complejo. Así que en este caso, con sustratos adecuados (por ejemplo, aminas) se producirán dos

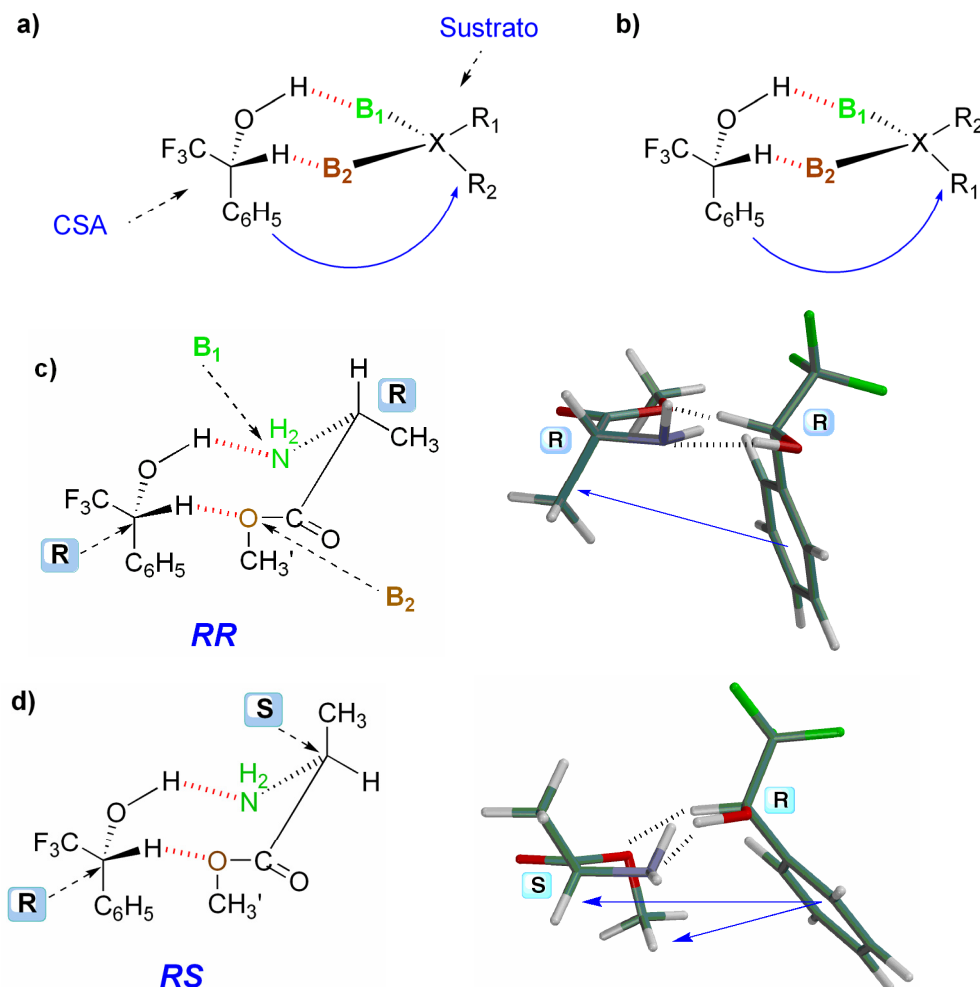
<sup>12</sup> a) Parker, D. *Chem. Rev.* **1991**, 91, 1441. b) Wenzel, T.J.; Wilcox, J.D. *Chirality*, **2003**, 15, 256. c) Rothchild, R. *Enantiomer*, **2000**, 5, 457. d) Finn, M.G. *Chirality*, **2002**, 14, 534.

<sup>13</sup> a) Pirkle, W.H; Burlingame, T.G.; Beare, S.D. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 56, 5849. b) Pirkle, W.H; Hoekstra, M.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 1832. c) Pirkle, W.H; Sikkenga, D.L. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 1370. d) Lebourgne, A; Moreau, M; Spassky, N. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 1027. e) Pirkle, W.H; Boeder, C.W. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 3697. f) Uccelo-Barretta, G; Balzano, F; Caporusso, A.N; Iodice, A; Salvadori, P. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 2227. g) Pirkle, W.H; rinaldi, P.L. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 4475. h) Forni, A; Moretti, I; Torre, G. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 32, 2941. i) Buist, P.H; Marecak, D. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1995**, 6, 7. j) Latypov, S.; Franck, X.; Jullian, J.C; Hocquemiller, R; Figadere, B. *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 5662. k) Daligault, F; Arbore, A; Nugier-Chauvin, C; Patin, H. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2004**, 15, 917. l) Da Silva Goes, A.J.; Cavé, C.; d'Angelo, J. *Tetrahedron* **1998**, 39, 1339.

<sup>14</sup> Jullian, J.C.; Franck, X.; Latypov, S.; Hocquemiller, R.; Figadere, B. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2003**, 14, 963.



interacciones simultáneas entre dos posiciones básicas del sustrato ( $B_1$  y  $B_2$ ) y dos ácidos del CSA (Figura 3).



**Figura 3.** Modelo de sustratos dibásicos.

En el caso concreto del TFPE (1.1) y TFAE (1.3) (Figura 1), sus dos lugares de interacción son el hidrógeno del centro quiral y el del hidroxilo, ambos ácidos, por lo que pueden participar en la formación de enlaces de hidrógeno. El anillo aromático sirve como grupo anisotrópico, además de poder constituir también un tercer lugar para la interacción entre el CSA y el sustrato. Los lugares de interacción del sustrato son sus dos grupos de carácter básicos  $B_1$  y  $B_2$ .<sup>15</sup>

En las Figuras 3a y 3b se representan las estructuras de los complejos formados por un enantiómero del TFPE y los dos enantiómeros de un sustrato. Se trata de dos complejos diastereoisómeros y la posición relativa del fenilo del CSA con respecto a los sustituyentes

<sup>15</sup> Por ejemplo, en las Figuras 3c y 3d, los grupos  $B_1$  y  $B_2$  son el amino y el -OMe del éster metílico del aminoéster (sustrato).

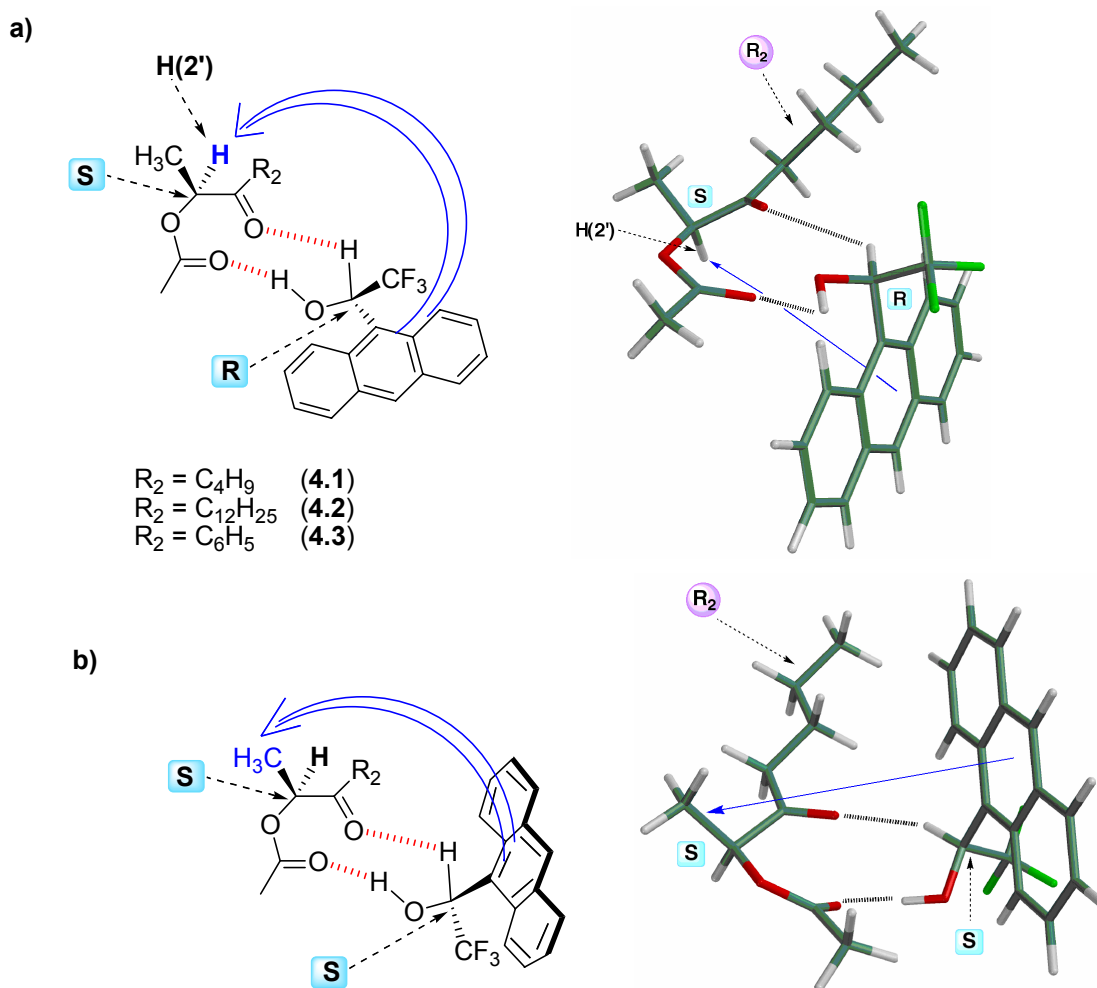
( $R_1/R_2$ ) del sustrato es diferente en cada uno de ellos. Así, en el complejo representado en la Figura 3a, el fenilo del CSA afecta selectivamente a  $R_2$  (apantállandolo), mientras que en el complejo diastereoisómero (Figura 3b) el sustituyente que se ve apantallado selectivamente por el fenilo es  $R_1$ .

Al registrar los espectros de RMN y compararlos, se comprueba que la señal correspondiente a  $R_2$  aparecerá más apantallada en el complejo de la Figura 3a que en el de la Figura 3b, mientras que para  $R_1$  sucederá lo contrario, aparecerá más apantallado en el espectro correspondiente al complejo de la Figura 3b. Al calcular las diferencias de los desplazamientos químicos ( $\Delta\delta$ ) de un complejo (Figura 3a) con respecto al otro (Figura 3b), nos encontraremos con que los dos sustituyentes del centro quiral del sustrato ( $R_1/R_2$ ) presentan signos contrarios, positivo para  $R_1$  y negativo para  $R_2$ .

En las Figuras 3c y 3d se muestran los complejos formados entre (*R*)-TFPE y (*R*)-2-aminopropanoato de metilo [complejo (*RR*), Figura 3c] y (*R*)-TFPE y (*S*)-2-aminopropanoato de metilo [complejo (*RS*), Figura 3d]. En el primer caso, el fenilo apantalla al metilo y en el segundo, apantalla al hidrógeno del centro quiral. Cuando se registran los espectros de RMN (100 MHz), se comprueba experimentalmente como los hidrógenos del  $\text{CH}_3$  del complejo (*RS*) (Figura 3d) resuenan 2.8 Hz a campo más bajo que en el complejo (*RR*) (Figura 3c), mientras que el hidrógeno del carbono asimétrico y el éster metílico ( $\text{CH}_3'$ ) resuenan a campo más alto en el complejo (*RS*) (2.3 y 1.3 Hz, respectivamente).

A modo de ejemplo práctico, podemos citar un método que se ha establecido recientemente y que permite determinar la configuración absoluta de  $\alpha$ -aciloxicetonas cíclicas y acíclicas, así como sus excesos enantioméricos,<sup>14</sup> utilizando como CSA el “alcohol de Pirkle” (TFAE, **1.3**).

En este caso, el modelo de interacción TFAE- $\alpha$ -aciloxicetona que se propone es el que se muestra en las Figuras 4 y 5, y está respaldado por las observaciones experimentales obtenidas de los espectros de RMN, así como por estudios teóricos (cálculos semiempíricos, PM3). De acuerdo con ambos estudios, el primer enlace de hidrógeno debe de ocurrir entre el grupo hidroxilo del TFAE (**1.3**) y el grupo carbonilo del éster; mientras que la segunda interacción sería un enlace de hidrógeno entre el hidrógeno del carbono quiral del TFAE [C(1)-H] y el carbonilo de la cetona.

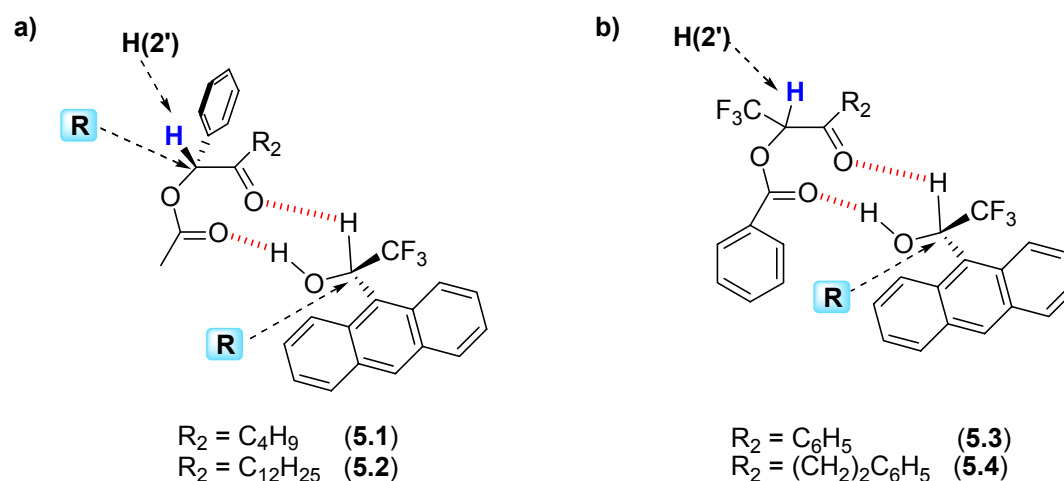


**Figura 4.** Modelo de interacción TFAE -  $\alpha$ -aciloxicetona.

Para los compuestos **4.1**, **4.2** y **4.3** de la Figura 4, el modelo predice un  $\Delta\delta^{RS}$  negativo<sup>16</sup> para el H(2') de la cetona, dado que este hidrógeno va a estar apantallado por el antrilo en el complejo formado con el (R)-TFAE, y no se va a ver afectado en el complejo con el (S)-TFAE (Figura 4).

En el caso de los compuestos **5.1** y **5.2** (Figura 5), también de configuración absoluta conocida, el signo de  $\Delta\delta^{RS}$  para H(2') es positivo, dado que en este caso se encontrará más apantallado en el complejo formado con el (S)-TFAE que con el (R)-TFAE.

<sup>16</sup>  $\Delta\delta^{RS}$  es la diferencia entre el desplazamiento químico de un grupo del sustrato (la  $\alpha$ -aciloxicetona, en este caso) en el complejo formado con el (R)-TFAE, menos el desplazamiento de ese mismo grupo del sustrato, cuando se compleja con el (S)-TFAE.



**Figura 5.** Modelo de interacción TFAE -  $\alpha$ -aciloxicetona.

Cuando se estudian  $\alpha$ -aciloxicetonas racémicas (5.3 y 5.4; Figura 5b) en presencia de uno de los enantiómeros del TFAE [por ejemplo, (*R*)-TFAE] se obtienen dos señales para H(2'), una a campo más alto y otra a campo más bajo; por aplicación de este modelo se deduce que la señal que aparece a campo más alto corresponde al H(2') de los enantiómeros (*R*) de los compuestos 5.3 y 5.4, mientras que la que aparece a campo más bajo corresponde al H(2') de los enantiómeros (*S*). Los resultados obtenidos para las  $\alpha$ -aciloxicetonas anteriores se muestran en la Tabla 1.

**Tabla 1.**  $\Delta\delta^{RS}$  para el H(2') de las cetonas 4.1 – 5.4.

Compuesto	$\Delta\delta^{RS}$ (ppm)	Configuración abs. (ee)
4.1	-0.022 (18) <sup>a</sup>	<i>S</i> (>96)
4.2	-0.024 (21) <sup>a</sup>	<i>S</i> (>96)
4.3	-0.136 (24) <sup>a</sup>	<i>S</i> (>96)
5.1	+0.011 (13) <sup>a</sup>	<i>R</i> (> 96)
5.2	+0.012 (13) <sup>a</sup>	<i>R</i> (> 96)
5.3	$\pm 0.021$ (12) <sup>a</sup>	— (0)
5.4	$\pm 0.011$ (15) <sup>a</sup>	— (0)

<sup>a</sup>Número de equivalentes de (*R*)-TFAE

Este método extiende el uso del alcohol de Pirkle (utilizado mayoritariamente en la determinación de excesos enantioméricos y, en menor medida, en la determinación de configuraciones absolutas de compuestos cíclicos tales como lactonas<sup>13c,d</sup> y lactamas<sup>13l</sup>), pero presenta el inconveniente de que para la asignación se utiliza únicamente la señal de un solo grupo, en este caso de un hidrógeno, cuyo  $\Delta\delta^{RS}$  siempre será positivo o negativo.

Es decir, siempre predecirá una configuración; no disponiendo, por lo tanto, de un criterio para saber si el método falla o no.

Este no es el caso de los métodos como los que presentaremos más adelante en esta tesis, en los que se analizan las señales de un buen número de hidrógenos a ambos lados del centro quiral. Así, es fácil saber cuándo falla el método, ya que, en esos casos, se producen distribuciones anómalas de signos de  $\Delta\delta^{RS}$ , como es el caso de los ésteres de MTPA.<sup>17,18,19</sup>

Además de estos que acabamos de ver, suele ser frecuente que, en algunos casos, sustratos que reúnen las características para poder aplicarles el modelo para sustratos dibásicos, constituyan excepciones por no cumplir la regla general de que los dos sustituyentes ( $R_1$  y  $R_2$ ) del centro quiral deben presentar signos contrarios en las diferencias de desplazamiento químico ( $\Delta\delta$ ). Esto suele ocurrir en compuestos que tienen varios centros quirales y, al menos en uno de ellos, un sustituyente con marcado carácter anisotrópico que puede competir con los efectos producidos por el fenilo del CSA, produciéndose así estas distribuciones de signos de  $\Delta\delta$  anómalas.

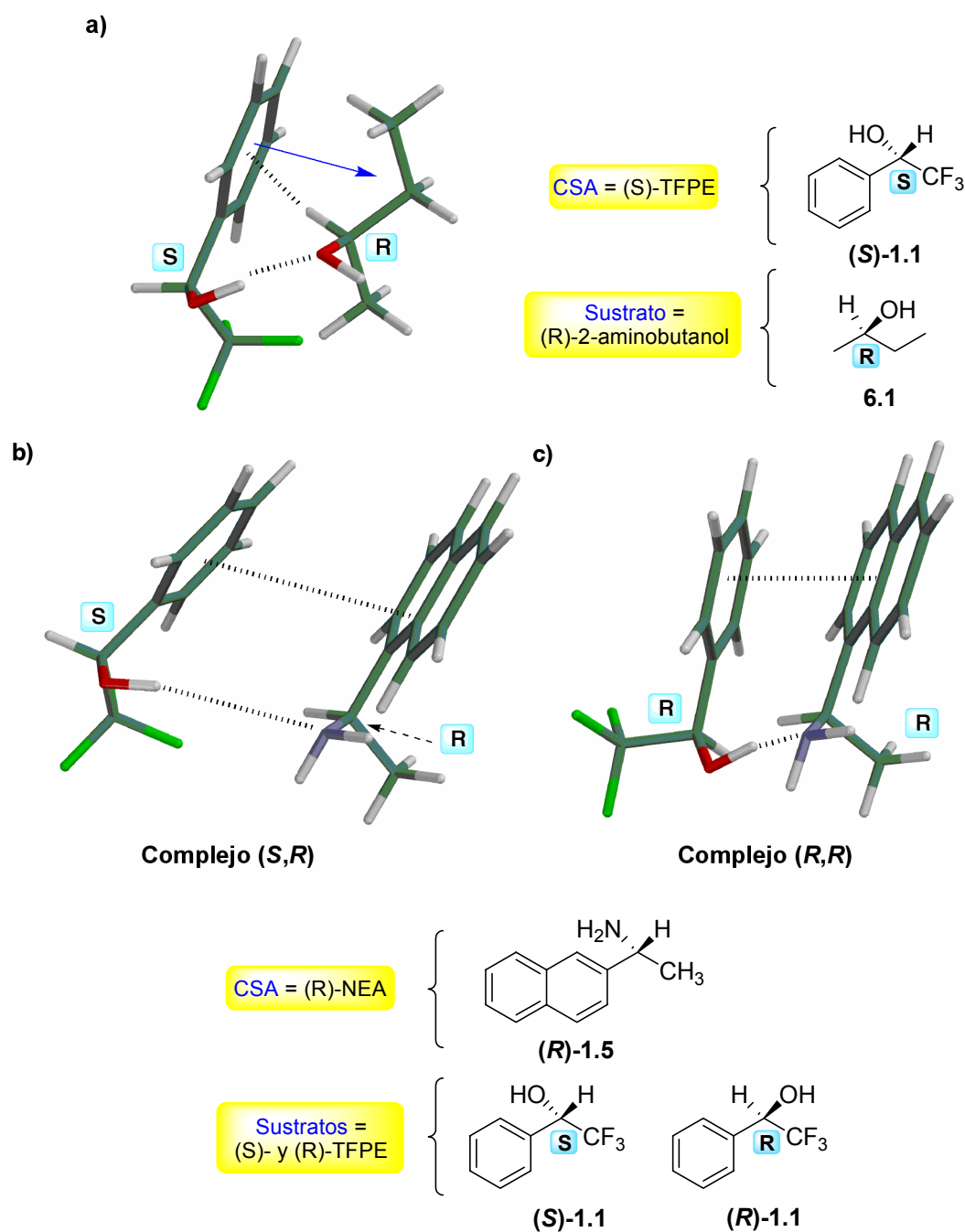
Otro modelo que suele utilizarse es el conocido como “**Modelo para los sustratos monobásicos**” (Figura 6a).

Este modelo también es el que se suele aplicar en aquellos casos en los que se utilizan aminas tipo 1-feniletilamina (PEA, **1.4**) y 1-(1-naftil)etilamina (NEA, **1.5**) (Figura 1) como CSAs. En estos casos se propone la formación de los complejos diastereoméricos mediante las interacciones que se muestran en las Figuras 6b y 6c.

<sup>17</sup> a) Suzuki, M.; Takahashi, Y.; Matsuo, Y.; Guiry, M. D.; Masuda, M. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 4271. b) Reese, M. T.; Gulavita, N. K.; Nakao, Y.; Hamann, M. T.; Yoshida, W. Y.; Coval, S. J.; Scheuer, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11081. c) Ninomiya, M.; Hirohara, H.; Onishi, J.; Kusumi, T. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5436. d) Amico, V.; Piatelli, M.; Bizzini, M.; Neri, P. *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 1088. e) Yang, Lu.; Andersen R. J. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 1924. f) Rieser, M. J.; Hui, Y.; Rupprecht, J. K.; Kozlowski, J. F.; Wood, K. V.; McLaughlin, J. L.; Hanson, P. R.; Zhuang, Z.; Hoyer, T. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10203. g) , P.; Waechter, A.; Figadere, B.; Hocquemiller, R.; Cavé, A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4717.

<sup>18</sup> Ohtani, I.; Kusumi, T.; Kashman, Y.; Kakisawa, H. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1296.

<sup>19</sup> Kusumi, T.; Fujita, Y.; Ohtani, I.; Kakisawa, H. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2923.



**Figura 6.** Ejemplo de modelo para sustratos monobásicos (a). Interacciones en complejos diastereoméricos (b,c).

Cuando el sustrato es un ácido aromático óptimamente activo se forman sales diastereoméricas con las aminas mencionadas antes (PEA, **1.4** y NEA, **1.5**).

Sin embargo, en estos casos, suele ser bastante difícil relacionar los signos de los valores de  $\Delta\delta$  con la configuración absoluta del sustrato. Por ello, la mayoría de las veces se establece una correlación meramente empírica basada en el estudio del comportamiento de series de sustratos de configuraciones conocidas que guarden analogías estructurales

importantes. Es por esta razón que, en la mayor parte de los casos, la aplicación práctica se ciñe única y exclusivamente a la determinación de la composición enantiomérica.

Tanto en un modelo como en el otro hay veces en que, además de las interacciones primarias y secundarias, pueden darse otras adicionales que, aunque tengan un menor efecto sobre la estructura del complejo, son suficientes para alterarla, pudiendo hacer que se rompa la correlación entre la estereoquímica y los valores de  $\Delta\delta$  obtenidos experimentalmente.

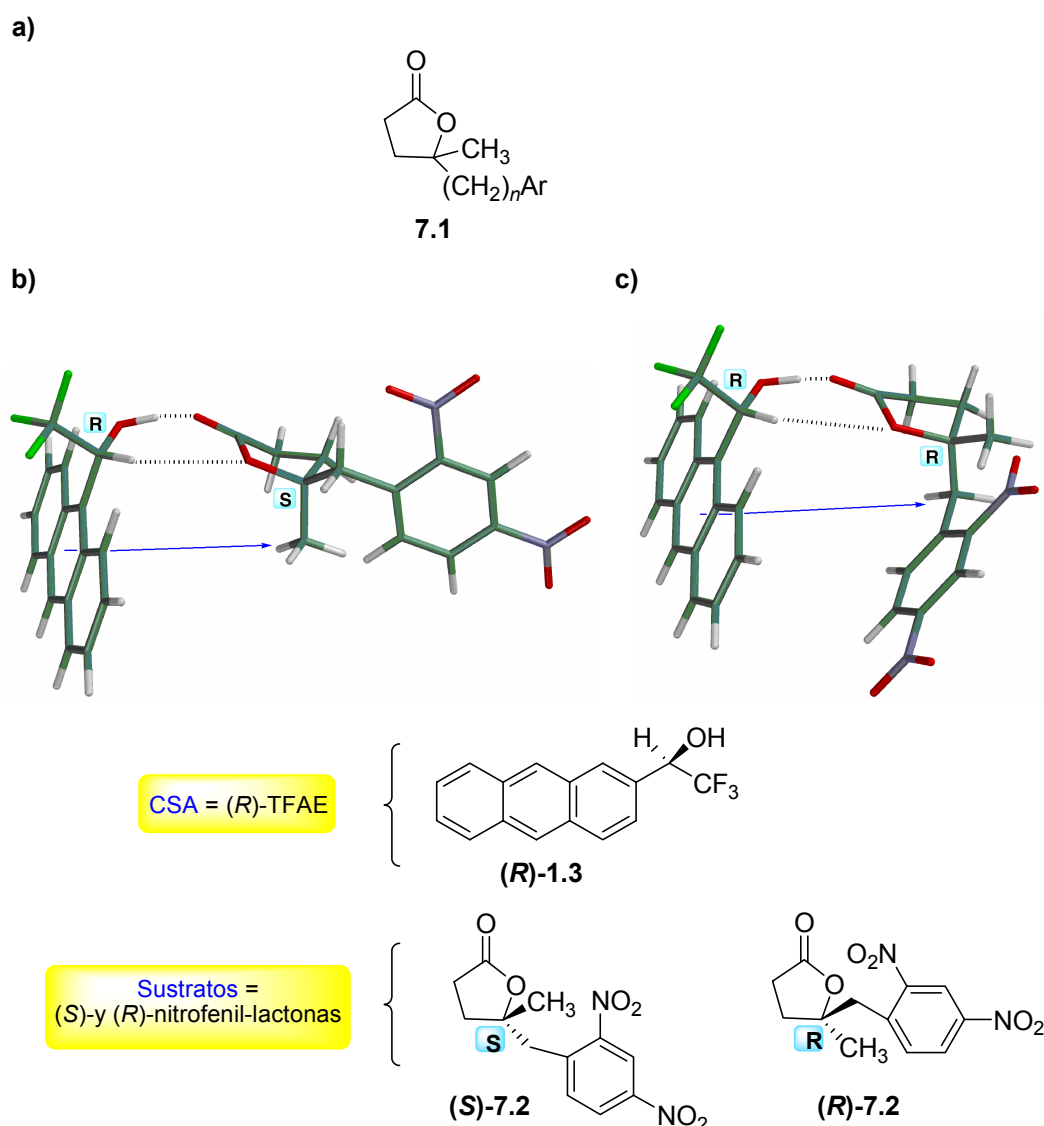
Un ejemplo que ilustra esto último, es el caso de las lactonas con sustituyentes nitrofenilo.<sup>20</sup> En la Tabla 2 pueden verse los desplazamientos experimentados por el metileno y el metilo de la fenil lactona (*S*)-**7.1** en presencia de un exceso de (*R*)-TFAE (2-4 equivalentes), comprobándose que el metilo se desplaza a campo alto y el metileno a campo bajo, de acuerdo con el modelo de la Figura 7b. Sin embargo, el comportamiento de las nitrofenil lactonas **7.2-7.4** no coincide con lo esperado (Tabla 2).

**Tabla 2.** Desplazamientos químicos observados para la serie de (*S*)-nitroaril lactonas.

Lactona			$\delta$ observado (ppm) y sentido <sup>a</sup>	
Compuesto	Ar	Conf.abs.	CH <sub>3</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
<b>7.1</b>	Ph	<i>S</i>	0.07 (H)	0.03 (L)
<b>7.2</b>	<i>o</i> -NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<i>S</i>	0.04 (L)	0.08 (L)
<b>7.3</b>	<i>p</i> -NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<i>S</i>	0.02 (L)	0.08 (L)
<b>7.4</b>	<i>o,p</i> -(NO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	<i>S</i>	0.02 (L)	0.11 (L)

<sup>a</sup>H = desplazamiento a campo alto; L = desplazamiento a campo bajo.

<sup>20</sup> a) Pirkle, W.H; Sikkenga, D.L; Pavlin, M.S. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 384.

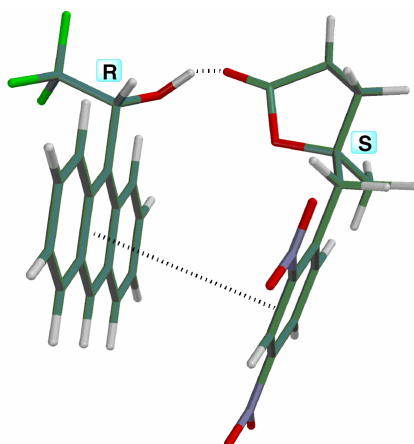


**Figura 7.** Lactonas con sustituyente aromático (a). Interacciones y apantallamientos esperados en los complejos entre el (R)-TFAE [(R)-1.3] y las (S)- y (R)-nitrofenil lactonas [(S)- y (R)-7.2] (b,c).

El grupo metilo y el metileno bencílico de estas lactonas presentan  $\Delta\delta$  del mismo signo, cuando lo que predice el modelo son signos contrarios. Este comportamiento se explica en base a una interacción adicional  $\pi$ - $\pi$  entre los sustituyentes aromáticos nitrados de la lactona y el grupo antrilo del CSA. Esta tercera interacción altera poco la estructura del complejo (R,R)-7c (Figura 7c), ya que las tres interacciones pueden darse simultáneamente. Sin embargo, en el caso del complejo (R,S), se modifica la conformación (Figura 8). En esta nueva conformación el metilo no se ve apantallado por el antrilo, por lo



que presentará un  $\Delta\delta$  diferente al esperado en un principio de acuerdo con el modelo de la Figura 7b.



**Figura 8.** Conformación alternativa para el complejo (R)-TFAE / (S)-nitroaril lactona.

La mayor población de este conformero (*R,S*)-**8** en relación al otro posible [(*R,S*)-**7b**] es probablemente la causa del “anómalo” comportamiento que presenta el grupo metilo de estas nitroaril lactonas

Este tipo de interacciones se pueden predecir conociendo de antemano la estructura del sustrato, pudiendo hacer igualmente una interpretación lógica de los signos de  $\Delta\delta$  observados. Pero, en cualquier caso, estas interacciones terciarias dificultan o hacen prácticamente imposible llevar a cabo la asignación de la configuración absoluta mediante CSA.

## Bases de datos de RMN en disolventes quirales para la determinación de la configuración

En los últimos años, Kishi<sup>21</sup> y colaboradores han descrito un nuevo procedimiento para determinar la configuración relativa y absoluta de “fragmentos estructurales” o “estereoclústeres específicos” que se encuentran formando parte de estructuras más complejas, por lo general, de productos naturales.

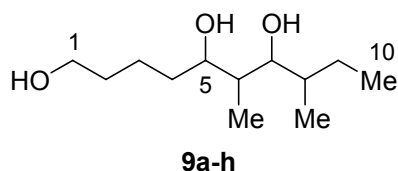
El método consiste en comparar las diferencias de desplazamientos químicos que se obtienen al restar los dos espectros de los dos complejos formados entre el sustrato de

<sup>21</sup> a) Higashibayashi, S; Czechtizky, W; Kobayashi, Y; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 14379. b) Kobayashi, Y; Hayashi, N; Kishi, Y. *Org. Lett.* **2002**, 4, 411. c) Kobayashi, Y; Hayashi, N; Tan, C; Kishi, Y. *Org. Lett.* **2001**, 3, 2245. d) Kobayashi, Y; Hayashi, N; Kishi, Y. *Org. Lett.* **2001**, 3, 2249. e) Kobayashi, Y; Hayashi, N; Kishi, Y. *Org. Lett.* **2001**, 3, 2253.

configuración desconocida y los dos enantiómeros del CSA, con los valores que se obtienen experimentalmente al restar los espectros de los complejos formados entre los dos enantiómeros del mismo CSA con todos los posibles estereoisómeros de un compuesto “modelo”, que contiene el mismo tipo de esqueleto que el fragmento del sustrato cuya estereoquímica se quiere determinar.

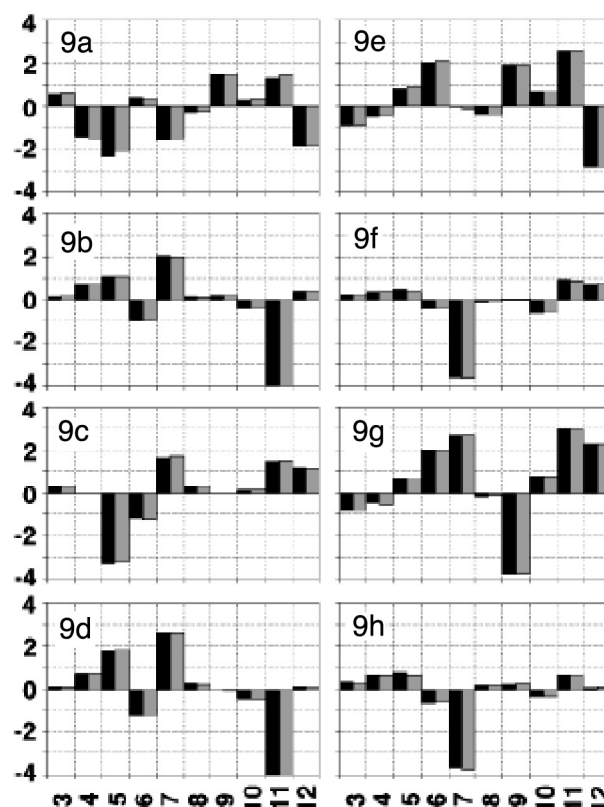
Para ello, primero se miden los desplazamientos químicos de RMN de  $^{13}\text{C}$  para todos los diastereoisómeros del fragmento “modelo” con los dos enantiómeros del CSA. Se calcula la diferencia entre el desplazamiento químico de cada carbono con los dos enantiómeros del CSA, de tal forma que los distintos diastereoisómeros deberían mostrar diferentes perfiles de desplazamiento de  $^{13}\text{C}$ . Finalmente, se asigna la configuración absoluta del fragmento estructural en cuestión, presente en un compuesto de configuración absoluta desconocida, comparando el perfil de las diferencias de desplazamiento químico de  $^{13}\text{C}$  obtenidas experimentalmente para dicho fragmento con los datos obtenidos para el conjunto de compuestos estudiados.

Este método se ha estudiado para distintos estereoclústeres: dipropionatos contiguos,<sup>21c</sup> 1,3-dioles y 1,3,5-trioles,<sup>21d,e</sup> entre otros. En todos los casos se utilizó N, $\alpha$ -dimetilbencil amina [PhCH(Me)NHMe, DMBA] como CSA. En la Figura 9 se muestra un ejemplo de los perfiles obtenidos para las diferentes configuraciones de los dipropionatos contiguos (**9a–h**).



	C (5)	C (6)	C (7)	C (8)
<b>9a</b>	<i>S</i>	<i>R</i>	<i>S</i>	<i>R</i>
<b>9b</b>	<i>S</i>	<i>R</i>	<i>R</i>	<i>S</i>
<b>9c</b>	<i>S</i>	<i>R</i>	<i>S</i>	<i>S</i>
<b>9d</b>	<i>S</i>	<i>R</i>	<i>R</i>	<i>R</i>

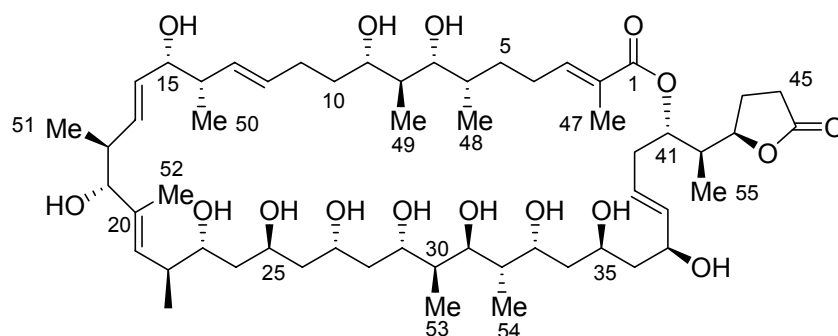
	C (5)	C (6)	C (7)	C (8)
<b>9e</b>	<i>S</i>	<i>R</i>	<i>S</i>	<i>R</i>
<b>9f</b>	<i>S</i>	<i>R</i>	<i>R</i>	<i>S</i>
<b>9g</b>	<i>S</i>	<i>R</i>	<i>S</i>	<i>S</i>
<b>9h</b>	<i>S</i>	<i>R</i>	<i>R</i>	<i>R</i>



**Figura 9.** Perfiles de RMN para los diastereoisómeros **9a-h**.

Los perfiles obtenidos deberían ser diferentes y característicos para cada posible configuración. Sin embargo, tal y como se puede observar en la Figura 9, los perfiles b y d, así como los f y h son muy similares, lo que puede inducir a confusión.

Este método se ha utilizado, por ejemplo, para la asignación de la configuración relativa de los fragmentos [C(5)-C(10) y C(28)-C(34)] en oasomicinas<sup>22</sup> (Figura 10).



Oasomicina A: R = H  
Oasomicina B: R =  $\alpha$ -D-manosa

**Figura 10.** Estructura de las Oasomicinas A y B.

<sup>22</sup> Kobayashi, Y.; Tan, C.H.; Kiski, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2076.

El procedimiento para asignar la estereoquímica de un compuesto dado, utilizando este método de bases de datos de RMN, consta de los siguientes pasos:

- a) Identificación de un estereocluster o fragmento estructural presente en el compuesto.
- b) Comparar su perfil de RMN con el perfil de cada uno de los diastereoisómeros posibles del compuesto, presentes en la base de datos, que representa adecuadamente este estereoclúster.
- c) Asignar como configuración la correspondiente a la del fragmento al que más se aproxima el perfil de datos de RMN obtenido.

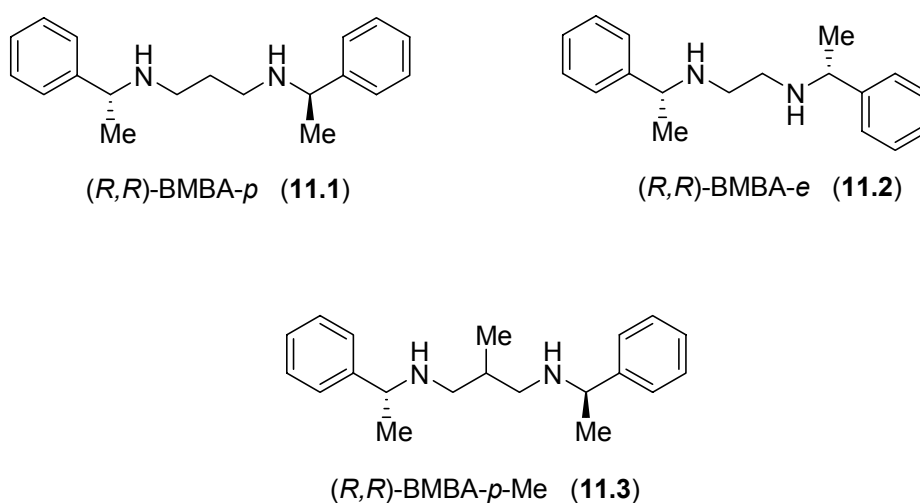
Según los autores, la validez de este procedimiento se garantiza gracias a los estudios experimentales llevados a cabo que demuestran que:

- 1) Las propiedades estructurales de estos estereoclústeres son inherentes a la disposición estereoquímica específica de los (pequeños) sustituyentes de sus esqueletos carbonados.
- 2) Las propiedades estructurales de estos estereoclústeres son independientes del resto de la molécula, cuando están suficientemente separados unos de otros.

Sin embargo, presenta como inconveniente el que, para preparar las bases de datos, es necesario preparar toda una batería de compuestos que guarden una alta similitud estructural con la del sustrato a estudiar, y además, todos los compuestos de esta batería deben poseer una estereoquímica controlada. Por último, los perfiles obtenidos deben de ser diferentes y característicos para cada estereoquímica y, tal y como se ve en la Figura 9, esto no es así.

## Disolventes bidentados quirales para la determinación de la configuración absoluta

Kishi y colaboradores han propuesto un método totalmente empírico en el que se utilizan *bis*- $\alpha$ -metilbencilaminas, tales como BMBA-*p* (**11.1**), BMBA-*e* (**11.2**) y, especialmente, BMBA-*p*-Me (**11.3**, Figura 11), como disolventes quirales de RMN bidentados, para asignar la configuración absoluta de alcoholes secundarios acíclicos,<sup>23</sup> analizando las diferencias de los desplazamientos químicos de los carbonos adyacentes al carbono asimétrico (Figura 12).

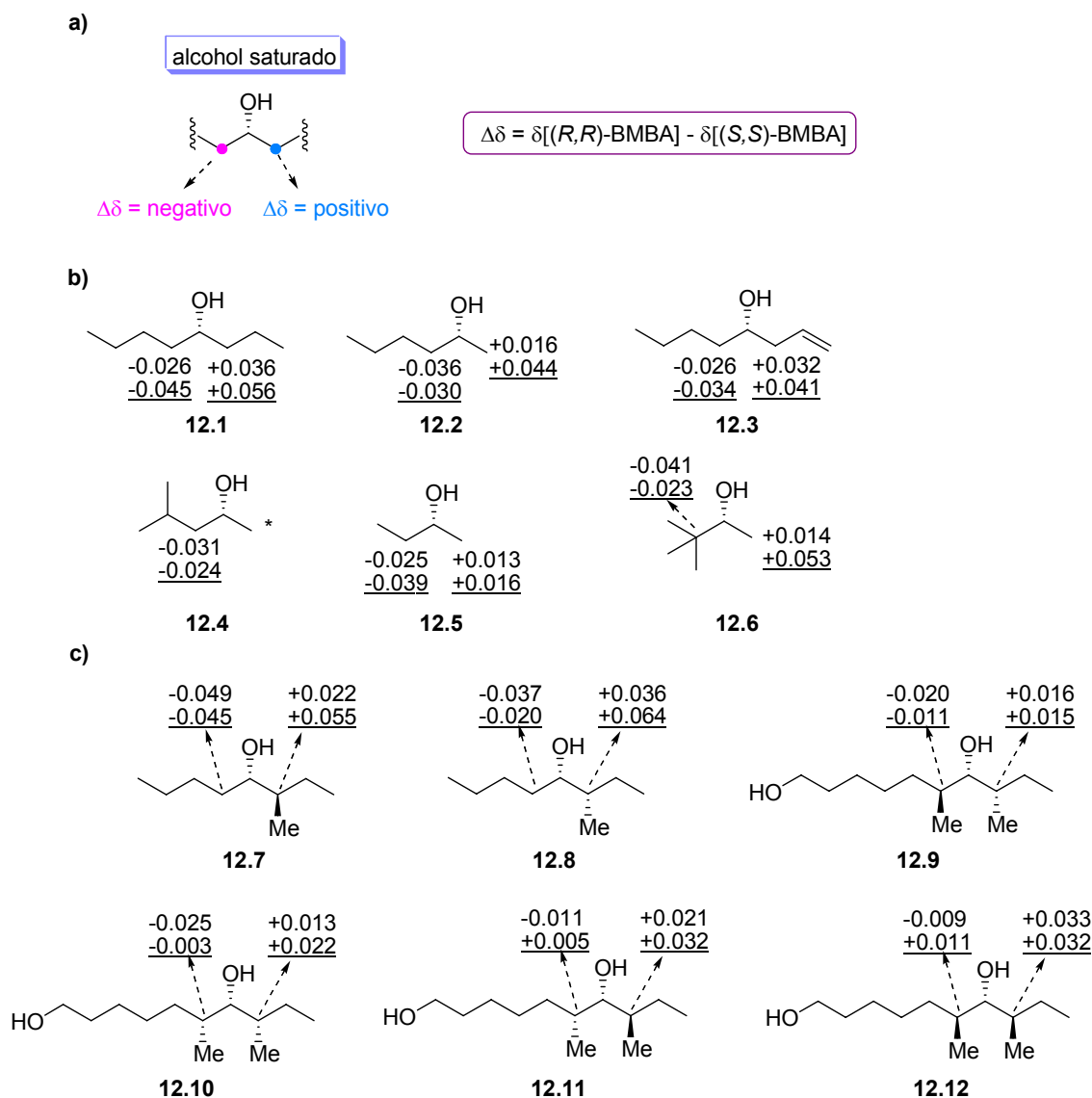


**Figura 11.** *Bis*- $\alpha$ -metilbencilaminas utilizadas como disolventes quirales bidentados de RMN.

Estas diferencias se calculan restando el desplazamiento químico del carbono en el disolvente de configuración (*R,R*), menos el desplazamiento químico obtenido en el disolvente de configuración (*S,S*).

El patrón de signos de las diferencias de desplazamiento químico se muestra en la Figura 12a y sólo puede aplicarse a aquellos casos en que los carbonos adyacentes sean metilénicos (Figuras 12b), ya que si alguno de estos carbonos posee algún sustituyente como un metilo, las distribuciones de signos pueden cambiar y obtenerse distribuciones diferentes para la misma configuración del alcohol (**12.11** y **12.12**).

<sup>23</sup> Kobayashi, Y.; Nobuyuki, H.; Kishi, Y. *Org. Lett.* **2002**, 4, 411.



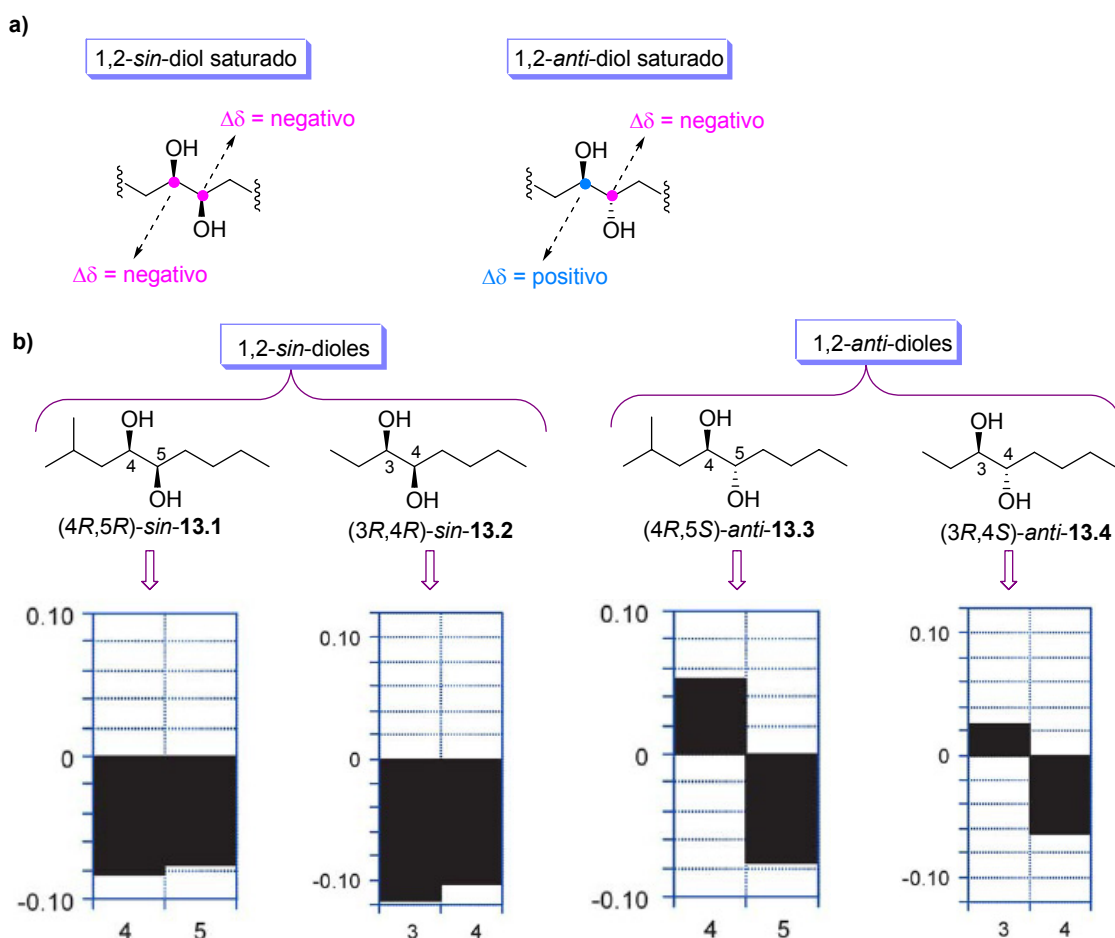
**Figura 12.** Correlación entre la configuración absoluta de alcoholes secundarios acíclicos y los signos de  $\Delta\delta$  de RMN de  $^{13}\text{C}$  (a). Valores<sup>24a</sup> de  $\Delta\delta$  (ppm) observados para los carbonos adyacentes al asimétrico<sup>24b</sup> en una mezcla 5:2 de (*R,R*) o (*S,S*)-**11.1** y  $\text{CDCl}_3$  (normal) y en una mezcla 5:2 de (*R,R*) o (*S,S*)-**11.3** y  $\text{CDCl}_3$  (subrayado) (b,c).

Este es un método totalmente empírico, en el que la variedad estructural de los ejemplos utilizados para el estudio es bastante reducida y, además, los datos que se manejan son diferencias en los espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$ . En todos los casos, estas diferencias se encuentran en la segunda decimal, cayendo dentro del error experimental y haciendo, por lo tanto, que la asignación de la configuración sea poco fiable.

<sup>24</sup> a)  $\Delta\delta = \delta(R,R)\text{-BMBA} - \delta(S,S)\text{-BMBA}$ . b) La señal del carbono marcado con el asterisco queda solapada por la del disolvente.

Utilizando una de las diaminas anteriores, la (*R,R*)- y (*S,S*)-BMBA-*p*-Me (**11.3**) también se propone un modelo empírico para determinar la configuración relativa y absoluta de 1,2-dioles quirales,<sup>25</sup> analizando, al igual que en el caso anterior, las diferencias de los desplazamientos químicos de los carbonos quirales. En la Figura 13 se muestran los patrones de signos obtenidos.

En el caso de los *sin*-1,2-dioles, los  $\Delta\delta$  son del mismo signo para los dos carbonos asimétricos, mientras que para los *anti*-1,2-dioles, los  $\Delta\delta$  presentan signos contrarios (Figura 13a).



**Figura 13.** a) Correlación empírica entre los signos de  $\Delta\delta$  ( $^{13}\text{C}$ ) para 1,2-*sin*- y 1,2-*anti*-dioles saturados en (*R,R*)- y (*S,S*)-BMBA-*p*-Me (**11.3**). b) Valores de  $\Delta\delta$  (ppm) obtenidos experimentalmente para los 1,2-dioles **13.1-13.4** en una mezcla 5:2 de (*R,R*) o (*S,S*)-**11.3** y  $\text{CDCl}_3$ . En el eje *x* se representa el número del carbono, y en el eje *y* los valores de  $\Delta\delta$  [ $\Delta\delta = \delta_{(R,R)\text{-11.3}} - \delta_{(S,S)\text{-11.3}}$ ].

<sup>25</sup> Higashibayashi, S; Kishi, Y. *Tetrahedron* **2004**, 60, 11977.

Nuevamente el número de ejemplos estudiados es muy reducido, sólo cuatro estructuras, y la magnitud de los valores de las diferencias de los desplazamientos químicos son muy pequeñas en relación a la escala de desplazamientos químicos de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 13b).

*Como conclusión, cabe decir que la principal ventaja de los métodos que utilizan CSAs radica en que no es necesario derivatizar la muestra, sino que los experimentos requieren únicamente de la mezcla entre el sustrato y los dos enantiómeros del CSA en el tubo de RMN.*

*Sin embargo, desafortunadamente, estos métodos suelen utilizarse generalmente para determinar la pureza enantiomérica, dado que en muchos casos es difícil obtener modelos de uso general que permitan establecer correlaciones entre las diferencias que se observan en los espectros de RMN y la configuración del sustrato. Además, y dado que la interacción es de tipo no covalente, la rigidez conformacional de los complejos resultantes suele ser poca, y los espectros no presentan en muchos casos diferencias significativas. A esto se le suma que, en algunos casos, se trata de diferencias en los espectros<sup>23,25</sup> de RMN de  $^{13}\text{C}$ , tan pequeñas en relación a la escala de desplazamientos químicos, que muchas veces no ofrecen garantías a la hora de asignar la configuración absoluta.*



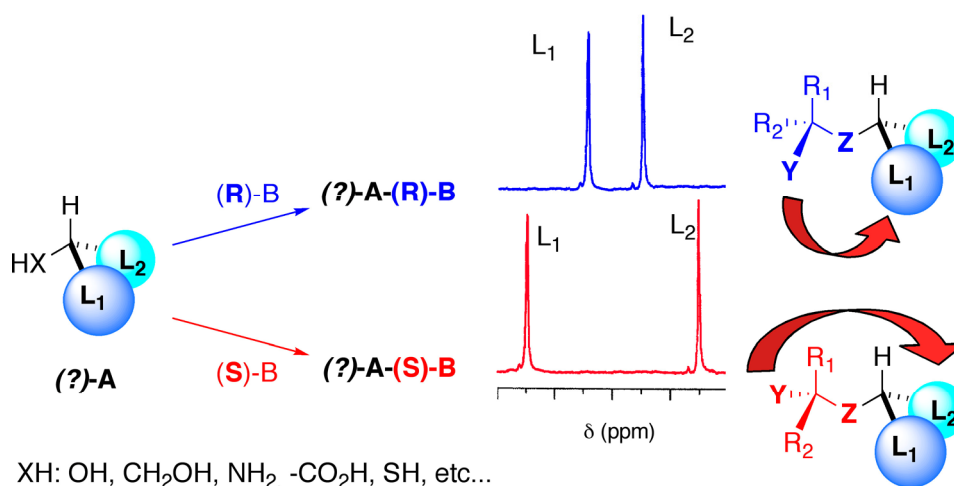
## UTILIZACIÓN DE CDAs PARA LA DETERMINACIÓN DE LA CONFIGURACIÓN ABSOLUTA POR RMN

La alternativa al uso de CSAs para proporcionar mejores resultados consiste en el empleo de CDAs.

Como ya se indicó anteriormente, existen dos maneras de determinar la configuración absoluta de un compuesto orgánico mediante el uso de CDAs: métodos de derivatización doble y métodos de derivatización simple.<sup>2a,3</sup> La diferencia radica en que en los primeros es necesario preparar dos derivados a partir del sustrato y los dos enantiómeros del CDA y en los segundos, tan sólo se requiere de la preparación de un único derivado a partir del sustrato y uno de los enantiómeros del CDA.

A continuación se describen las principales características de cada uno de ellos junto con sus aplicaciones más importantes.

### Generalidades sobre los métodos para determinar la configuración absoluta por RMN mediante derivatización doble



**Figura 14.** Esquema general para determinar la configuración absoluta de un sustrato mediante derivatización doble.

En general, para determinar la configuración absoluta de un sustrato mediante estos métodos es necesario comparar los espectros de RMN de dos derivados (ésteres, amidas,

etc.) preparados a partir del sustrato de configuración desconocida [(?)-**A**] y los dos enantiómeros de un reactivo auxiliar<sup>2,3,26</sup> [CDA, (**R**)-**B** y (**S**)-**B**, Figura 14].

Este reactivo auxiliar debe unirse al sustrato a través de un grupo funcional situado en el carbono asimétrico, cuya configuración se quiere determinar (por ejemplo, al hidroxilo de un alcohol secundario quiral) o a un grupo funcional muy próximo a tal centro (por ejemplo, un alcohol primario quiral en posición β). Al hacer la comparación de los espectros de ambos derivados es necesario que las señales correspondientes a uno de los sustituyentes del centro quiral ( $L_1/L_2$ ) se vean afectadas únicamente en un derivado [por ejemplo,  $L_1$  en (?)-**A**-(**R**)-**B**, Figura 14] y las señales correspondientes al otro sustituyente se vean afectadas en el otro derivado [por ejemplo,  $L_2$  en (?)-**A**-(**S**)-**B**, Figura 14]. En cada derivado se verán afectadas únicamente las señales de los hidrógenos del sustituyente que esté más próximo en el espacio a un grupo (**Y**) perteneciente al reactivo auxiliar (Figura 15b). Este grupo (**Y**) debe ser capaz de modificar los desplazamientos químicos de los sustituyentes al poseer un marcado carácter anisotrópico; por lo general, suele ser un carbonilo, o un anillo aromático (fenilo, antrilo, etc.).

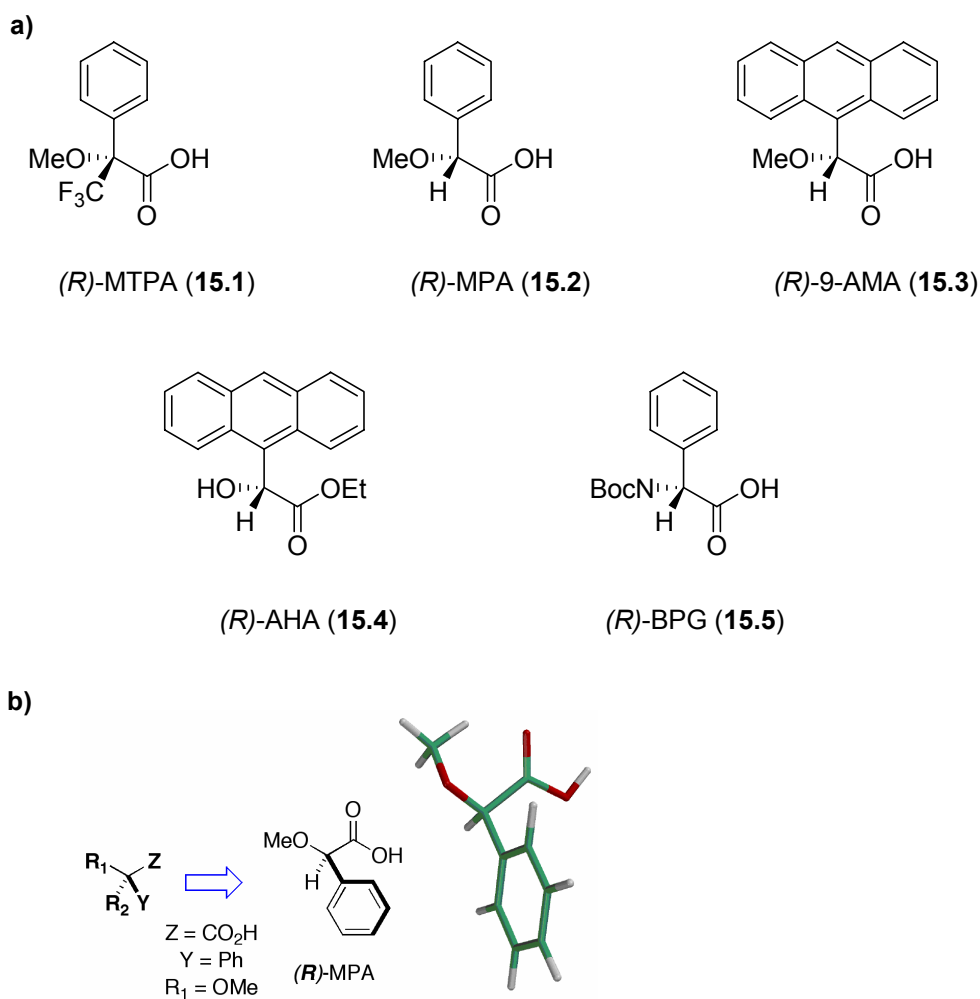
Por último, el que sólo se vea afectado un sustituyente en cada derivado se debe a que ambos derivados poseen conformaciones análogas, independiente de las características estructurales (grupos voluminosos, polares, etc.) de cada sustrato. Por lo tanto, la configuración del sustrato se establece relacionando la posición del grupo **Y** con la de los sustituyentes ( $L_1/L_2$ ) cuyos desplazamiento químicos se modifican, en cada uno de los derivados [(?)-**A**-(**R**)-**B** y (?)-**A**-(**S**)-**B**].

Entre los reactivos más utilizados destacan el MTPA (**15.1**), MPA (**15.2**), 9-AMA (**15.3**), AHA (**15.4**) y la BPG (**15.5**) (Figura 15a). Todos estos reactivos poseen ciertas características estructurales comunes tales como un grupo (**Z**) que permite realizar el anclaje al sustrato (grupo ácido o un hidroxilo), un grupo polar (**R<sub>1</sub>**) necesario para fijar una determinada conformación (OMe, BocNH, CF<sub>3</sub>, etc.) y finalmente, el grupo (**Y**) con un marcado carácter anisotrópico (fenilo, antrilo, etc.) (Figura 15b).

A continuación veremos un caso concreto, la determinación de la configuración de un alcohol secundario (Figura 16) en el que analizaremos con más detalle todos y cada uno de las etapas anteriores. Se trata de la determinación de la configuración de un alcohol secundario analizando los correspondientes ésteres de MPA (Figura 16a).

---

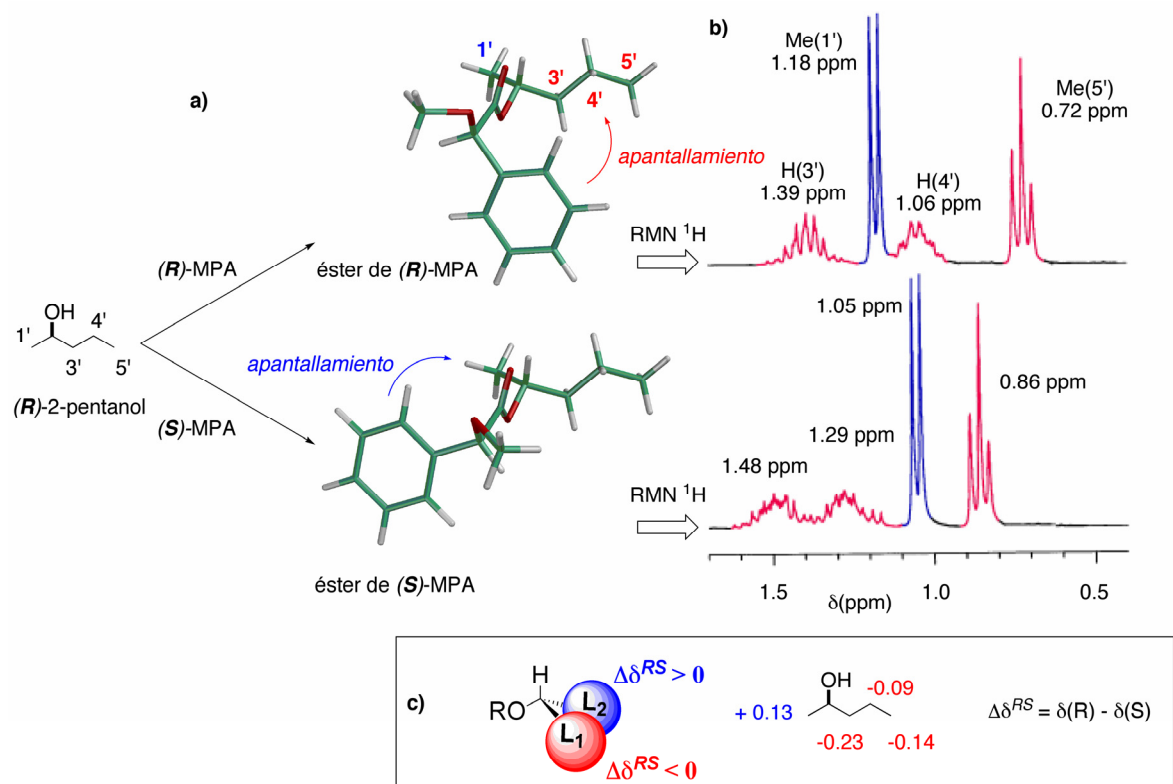
<sup>26</sup> a) Sullivan, G. R.; Dale, J. A.; Mosher, H. S. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 2143. b) Trost, B. M.; Belletire, J. L.; Godleski, S.; McDougal, P. G.; Balkovec, J. M.; Baldwin, J. J.; Christy, M.; Ponticello, G. S.; Varga, S. L.; Springer, J. P. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2370-2374.



**Figura 15.** Principales ácidos arilmetoxiacéticos (AMAAs).

El primer paso consiste en la transformación del sustrato quiral por reacción con los dos enantiómeros de un CDA<sup>27</sup> (chiral derivatizing agent). En nuestro ejemplo se utiliza como CDA el MPA, que presenta como grupo Z un ácido carboxílico, como grupo polar (**R**<sub>1</sub>) un metoxilo y como grupo Y el fenilo (Figura 15b).

<sup>27</sup> a) Latypov, S. K.; Seco, J. M.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 877. b) López, B.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9724. c) Seco, J. M.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 569.



**Figura 16.** Pasos a seguir en la determinación de la configuración de un alcohol secundario analizando sus ésteres de MPA.

El segundo paso consiste en registrar y comparar los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 16b), que, obviamente, deben de ser diferentes, ya que las dos especies preparadas anteriormente son diastereoisómeros. Como puede comprobarse en los espectros pertenecientes a nuestro ejemplo y que se muestran en la Figura 16b, el espectro del éster de (R)-MPA es completamente diferente al del (S)-MPA. Estas diferencias en los espectros de RMN no son aleatorias, sino que surgen como consecuencia de que los ésteres de MPA mantienen una conformación característica independiente de su configuración y las características estructurales del sustrato, en la que el fenilo es capaz de apantallar selectivamente a los sustituyentes del centro quiral del sustrato. Así, en el éster de (R)-MPA se apantallan selectivamente el Me(5'), H(4') y el H(3'), mientras que en el éster del (S)-MPA se apantalla selectivamente el Me(1'). De hecho, la capacidad que presentan estos reactivos para apantallar selectivamente a los sustituyentes del centro quiral, uno en cada diastereoisómero, es lo que nos permite asignar la configuración absoluta del sustrato. Así, por ejemplo, si en el caso de que en el éster de (R)-MPA se apantallase más el Me(1') que en el éster de (S)-MPA, y en este último se apantallasen más el Me(5'), H(4') y el

H(3'), es decir lo contrario de lo que se muestra en la Figura 16, la configuración del alcohol sería la opuesta a la que se indica.

Al calcular las diferencias de desplazamientos químicos ( $\Delta\delta^{RS}$ ) de los sustituyentes del centro asimétrico, restando para cada señal el desplazamiento químico obtenido en el éster de (*R*)-MPA ( $\delta_R$ ), menos el desplazamiento en el éster de (*S*)-MPA ( $\delta_S$ ), obtenemos la distribución de signos que se indica en la Figura 16c: valores negativos para  $L_1$ , en nuestro caso Me(5'), H(4'') y el H(3'); y positivos para  $L_2$ , en nuestro caso H(3'). Si la configuración fuese la contraria, los  $\Delta\delta^{RS}$  de los hidrógenos anteriores presentarían también los signos contrarios.

Por lo general, una vez registrados los espectros de RMN y para asignar la configuración, suelen calcularse las diferencias de los desplazamientos químicos ( $\Delta\delta^{RS}$ ) de los hidrógenos de los sustituyentes del centro quiral y situar aquellos sustituyentes que presenten valores de  $\Delta\delta^{RS}$  negativos en el lugar de  $L_1$  y positivos en el lugar de  $L_2$ . Esta distribución de signos es característica para los ésteres de MPA de alcoholes secundarios, independiente de su complejidad y variedad estructural, y constituye lo que se conoce como modelo de correlación “configuración-RMN”.

Por supuesto, esta distribución de signos depende en cada caso del tipo de sustrato analizado (alcohol secundario, alcohol primario quiral en  $\beta$ , amina primaria quiral en  $\alpha$ , ácido carboxílico, etc.) y del reactivo auxiliar (CDA) empleado.

Para poder asignar con total garantía la configuración de cualquier sustrato es necesario que la magnitud de los valores de  $\Delta\delta^{RS}$  sea lo suficientemente grande, lejos del error experimental,<sup>28</sup> siendo mejor cuanto más grande. Pero sin olvidarse de que son las distribuciones de signos de estos valores las que nos proporcionan la información de la configuración y, en este sentido, es necesario que estas distribuciones sean perfectamente homogéneas: valores positivos para un sustituyente ( $L_2$ ) y negativos para el otro ( $L_1$ ). La falta de homogeneidad en estas distribuciones es indicativo de que el método no puede aplicarse, en cuyo caso, se recomienda utilizar un reactivo más eficaz o algún otro procedimiento.

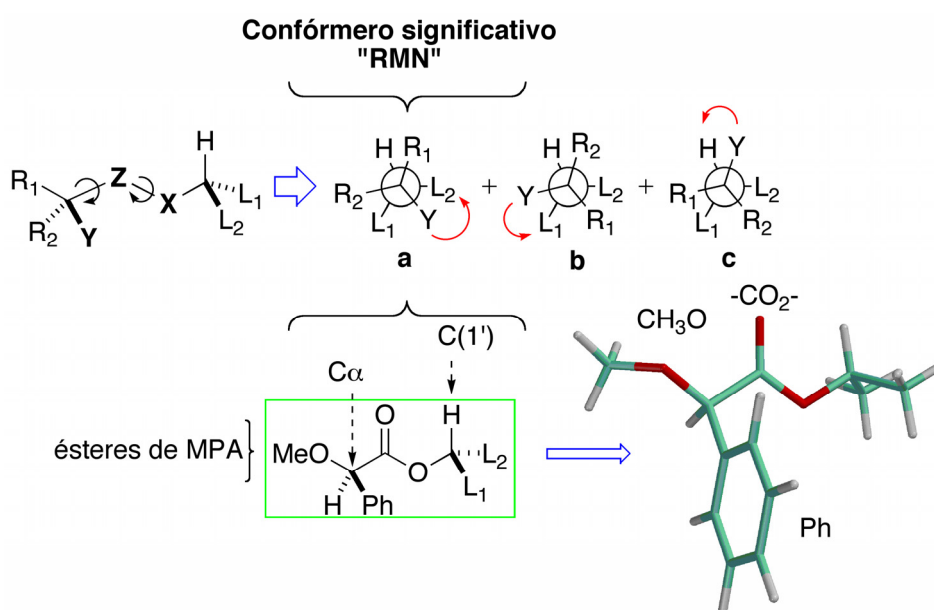
La eficacia de los reactivos auxiliares se refleja por tanto en la magnitud de los valores de  $\Delta\delta^{RS}$  y dependerá de la capacidad que tenga el grupo anisotrópico para

<sup>28</sup> a) El límite del error experimental puede estar adscrito a las características del espectrómetro de RMN. Además, hay que tener también cuidado con variables experimentales como son las temperaturas a las que se realizan los experimentos (de forma que no haya variaciones de la misma durante la adquisición o entre los diferentes experimentos de RMN), los cambios en la composición del disolvente (constante dieléctrica, momento dipolar, etc.). b) Seco, J. M.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 2781.

transmitir de forma efectiva sus efectos apantallantes/desapantallantes a los sustituyentes del sustrato. Por lo tanto, se requiere de cierta rigidez conformacional en los derivados y un grupo anisotrópico adecuado.

Entonces, una de las claves del éxito de un reactivo radica en el hecho de que genere un conformero significativamente poblado, análogo en ambos derivados y que sea independiente de las características estructurales particulares de los diferentes sustratos, en el que el anillo aromático transmita de forma efectiva sus efectos apantallantes/desapantallantes a los sustituyentes del centro quiral.

Dado que en disolución los diastereoisómeros derivados de un CDA presentan un equilibrio entre varios conformeros, la habilidad del grupo anisotrópico para apantallar/desapantallar a los sustituyentes  $L_1/L_2$  selectivamente dependerá del balance final de las poblaciones de todos los conformeros existentes en el equilibrio (Figura 17).



**Figura 17.** Figura de un auxiliar general y conformeros posibles.

Los desplazamientos químicos en el espectro de RMN serán, por lo tanto, el resultado del balance entre las poblaciones relativas de cada conformero en el equilibrio y la intensidad del efecto anisotrópico del grupo  $Y$  en cada uno de estos conformeros. Para correlacionar la información obtenida de los espectros de RMN (los valores de  $\Delta\delta^{RS}$ ) con la configuración absoluta, es necesario conocer detalladamente la estructura y energía de los conformeros implicados en el equilibrio, así como la intensidad y dirección del efecto anisotrópico de  $Y$  sobre  $L_1$  y  $L_2$ , en cada uno de ellos. Es por ello que se hace necesario

llevar a cabo estudios conformacionales detallados, concretamente cálculos teóricos de energía [Mecánica Molecular (MM), semiempíricos (AM1), DFT (B3LYP), etc.], cálculos de los efectos apantallantes (shielding effect), y espectros de RMN mono y bidimensionales a temperatura ambiente y a baja temperatura.

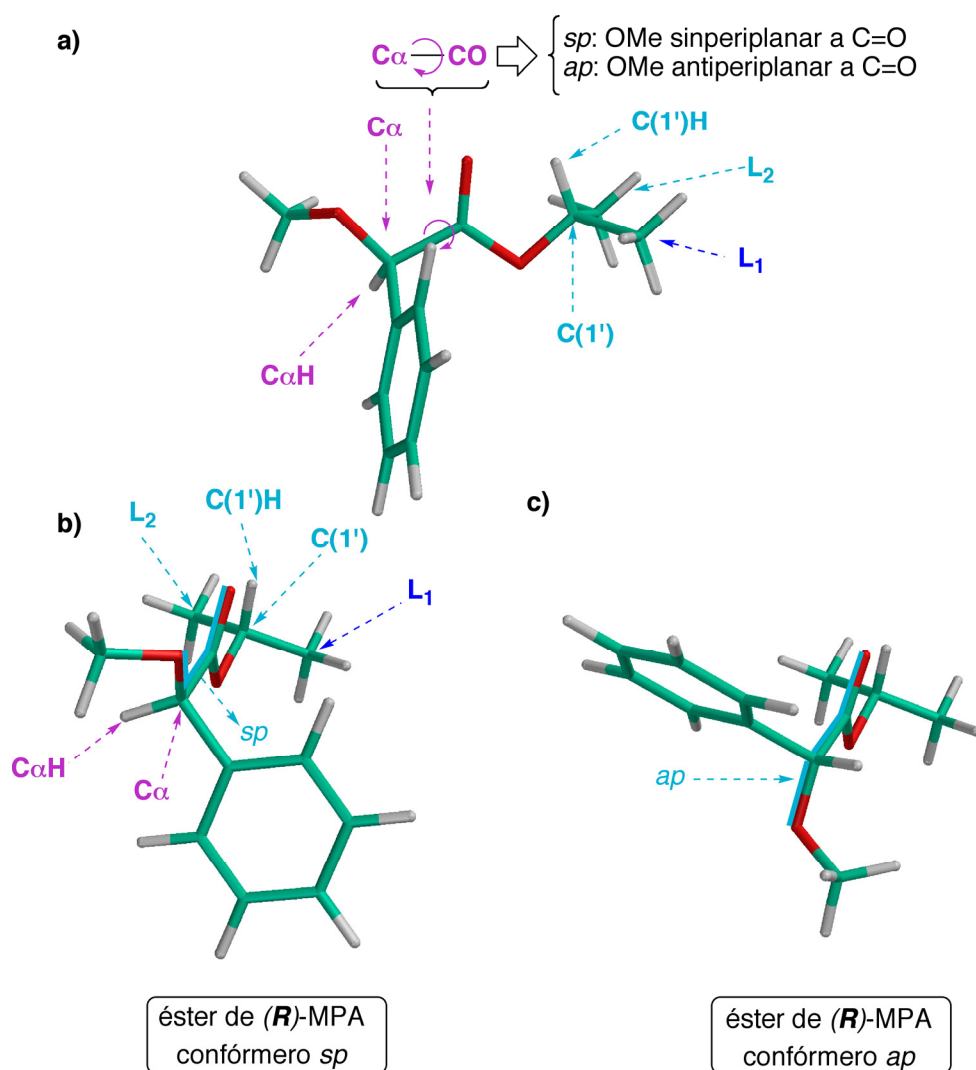
Así, por ejemplo, en el caso de los ésteres de MPA, para identificar los principales conformeros que intervienen en el equilibrio conformacional, su estabilidad, poblaciones y el papel que juega el anillo aromático en cada uno de ellos, fue necesario realizar estudios<sup>29</sup> detallados que englobaron: a) cálculos teóricos [mecánica molecular (MM), semiempíricos (AM1) y *ab initio* (HF)], b) cálculos de la contribución del efecto apantallante del anillo aromático a los desplazamientos químicos, y c) RMN dinámica.

Como resultado se llegó a la conclusión<sup>29</sup> de que el equilibrio conformacional que presentan los ésteres de MPA de los alcoholes secundarios está formado por dos conformeros principales (*sp* y *ap*), como resultado de la rotación alrededor del enlace C $\alpha$ -CO (Figura 18a).

El más estable es el conformero *sp* (0.6-1.0 Kcal/mol), en el que el grupo metoxilo, el carbono C $\alpha$ , y el grupo carbonilo del MPA están en el mismo plano que el hidrógeno C(1')H del alcohol, con el grupo metoxilo y carbonilo en una disposición *sin* (sinperiplanar, Figura 18b). En esta conformación, el anillo aromático es coplanar con el enlace C $\alpha$ -H, que es la mejor orientación para que el anillo aromático transmita de forma efectiva su efecto apantallante sobre los sustituyentes del carbono asimétrico (L<sub>1</sub> o L<sub>2</sub>) localizados de su mismo lado del plano (Figura 18b).

---

<sup>29</sup> Latypov, Sh. K.; Seco, J. M.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 504.



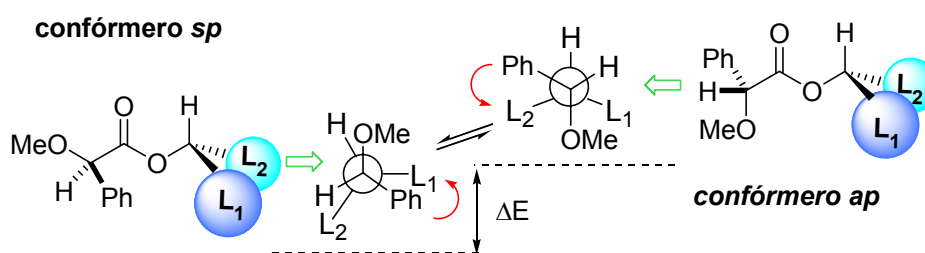
**Figura 18.** Principales conformeros de los esteres de MPA.

El siguiente conformero, en términos de energía (el conformero *ap*), tiene el mismo reordenamiento coplanar de los grupos arriba mencionados, pero en este caso el grupo metoxilo y el carbonilo están en disposición *anti* (antiperiplanar). En esta disposición, el grupo fenilo no puede transmitir su efecto apantallante a los sustituyentes  $L_1/L_2$  tan eficazmente como en el caso discutido previamente (Figura 18b). De esta forma, en el éster derivado de (*R*)-MPA, el sustituyente  $L_1$  está apantallado por el fenilo en la conformación *sp*, mientras que el sustituyente  $L_2$  no se ve afectado (Figura 19a). Por otro lado, el sustituyente  $L_2$  está ligeramente apantallado en el conformero *ap*, mientras que  $L_1$  no está afectado (Figura 19a). En el éster derivado de (*S*)-MPA, el sustituyente  $L_2$  se apantalla y el sustituyente  $L_1$  no se ve afectado en el conformero *sp*, mientras que  $L_1$  aparece ligeramente apantallado y  $L_2$  no está afectado en el conformero *ap* (Figura 19b).

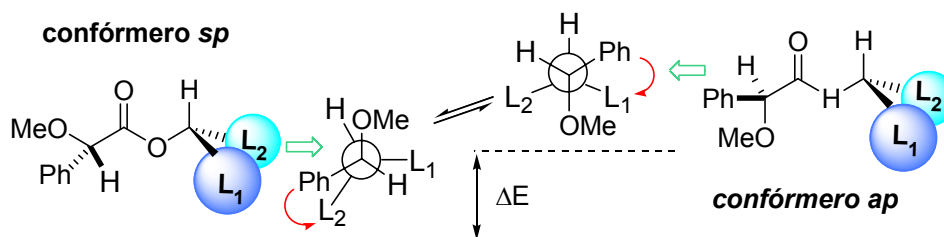


En conclusión, el grupo aromático del auxiliar quiral modificará los desplazamientos químicos de los sustituyentes  $L_1$  y  $L_2$  de una forma selectiva: en el éster de (*R*)-MPA, se espera un fuerte apantallamiento para el sustituyente  $L_1$ , pero sólo en aquella proporción de moléculas donde  $L_1$  esté del mismo lado del plano que el fenilo (confórmero *sp*), mientras que en el éster de (*S*)-MPA, el sustituyente  $L_1$  estará ligeramente apantallado, pero sólo en aquellas moléculas que estén en la conformación *ap*.

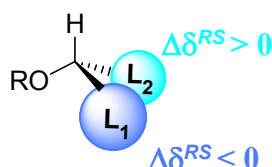
a) éster de (*R*)-MPA



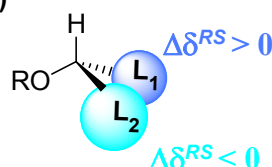
b) éster de (*S*)-MPA



c)



d)



**Figura 19.** Equilibrios conformacionales en los ésteres de MPA y distribuciones de signos de  $\Delta\delta^{RS}$ .

Dado que el confórmero *sp* es más abundante que el confórmero *ap*, el sustituyente  $L_1$  estará más apantallado en el éster de (*R*)-MPA que en el de (*S*)-MPA. Aplicando el mismo razonamiento se deduce que  $L_2$  estará más apantallado en el éster de (*S*)-MPA que en el de (*R*)-MPA. Por tanto, las diferencias de desplazamientos químicos ( $\Delta\delta^{RS}$ ) para estos sustituyentes serán positivas para  $L_2$  y negativas para  $L_1$  (Figura 19c). Si la configuración del alcohol fuese la contraria a la que se muestra en la figura 19c, los signos de  $\Delta\delta^{RS}$  para

$L_1/L_2$  también serían los contrarios (Figura 19d), lo que demuestra que el signo de  $\Delta\delta^{RS}$  es indicador de la distribución espacial de los sustituyentes.

El modelo propuesto para la asignación de la configuración absoluta de los ésteres de MPA, que se mostró al principio de esta sección (Figura 16), es de hecho una representación del conformero más estable en el equilibrio, que es también el más representativo desde el punto de vista de RMN y es, además, útil para predecir la configuración absoluta.

Esta comprensión de los fundamentos del método nos ha permitido, no sólo explicar cómo se comportan los CDAs, sino también indagar en el estudio de CDAs más eficaces<sup>30</sup> y nuevos procedimientos, dando lugar a una amplia variedad de métodos<sup>2a</sup> para la determinación de la configuración absoluta, entre los que cabe destacar los de derivatización simple.

Finalmente, indicar que en nuestro grupo de investigación se han desarrollado métodos que permiten determinar la configuración absoluta por derivatización doble de compuestos monofuncionalizados tales como: alcoholes secundarios,<sup>29,30</sup> primarios quirales en  $\beta$ ,<sup>31</sup> ácidos carboxílicos quirales en  $\alpha$ ,<sup>32</sup> aminas primarias quirales en  $\alpha$ ,<sup>33,34</sup> tioles, cianhidridas derivadas de aldehídos<sup>35</sup> y cetonas, y compuestos polihidroxilados, tales como 1,2-dioles<sup>36</sup> quirales en  $\alpha$  y  $\beta$ , 1,2-dioles<sup>37</sup> quirales en posición  $\beta$  y 1,2,3-trioles<sup>38</sup> quirales en posiciones  $\beta$  y  $\gamma$ .

---

<sup>30</sup> Seco, J. M.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 8541.

<sup>31</sup> a) Ferreiro, M.J.; Latypov, Sh. K.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 2195. b) Latypov, Sh. K.; Ferreiro, M.J.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4771.

<sup>32</sup> a) Ferreiro, M. J.; Latypov, S. K.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1015. b) Ferreiro, M. J.; Latypov, S. K.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2658.

<sup>33</sup> Seco, J. M.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4669.

<sup>34</sup> a) Latypov, Sh. K.; Seco, J. M.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1538. b) Trost, B.M.; Bunt, R. C.; Pulley, S. R. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4202. c) López, B.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9724.

<sup>35</sup> Louzao, I.; Seco, J. M.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *Chem. Commun.* **2006**, *13*, 1422.

<sup>36</sup> Freire, F.; Seco, J. M.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3778.

<sup>37</sup> Freire, F.; Seco, J. M.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 5509.

<sup>38</sup> Lallana, E.; Freire, F.; Seco, J. M.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4449

## Generalidades sobre los métodos para determinar la configuración absoluta por RMN mediante derivatización simple

Estos métodos se diferencian de los anteriores en que sólo es necesario preparar un derivado a partir del sustrato y uno de los enantiómeros del reactivo auxiliar.

Por lo tanto, la principal ventaja radica en que se necesita únicamente la mitad de la cantidad de muestra que normalmente se emplea en los métodos de derivatización doble, lo que es importante sobre todo en aquellos casos en los que la principal limitación es la disponibilidad de cantidades suficientes de sustrato. Evidentemente, otras ventajas inherentes a estos procedimientos son que sólo se necesita también la mitad de reactivo, de tiempo y de coste.

Preparando un único derivado sólo se dispone de un espectro de RMN, así que para obtener el segundo espectro con el que poder hacer la comparación, lo que se suele hacer es provocar un cambio controlado en la composición del equilibrio conformacional, lo que provocará cambios en el espectro de RMN que proporcionarán información sobre la posición de los sustituyentes del centro quiral, permitiendo así, determinar su localización espacial.

En la Figura 20 puede verse, a modo de ejemplo, los pasos a seguir para determinar la configuración absoluta de un alcohol utilizando uno de los tres métodos de los que disponemos en la actualidad: el primer paso consiste en la preparación de uno de los ésteres de MPA, en este caso el del (*R*)-MPA (Figura 20a). Se registra así un primer espectro de RMN (Figura 20b) y, el siguiente paso, consiste en la adición de una sal de  $\text{Ba}^{+2}$  [ $\text{Ba}(\text{ClO}_4)_2$ ].<sup>39</sup>

El bario se coordina con los oxígenos del metoxilo y carbonilo del MPA lo que provoca un aumento del número de moléculas que se encuentran en la conformación *sp* en el equilibrio. El resultado es que aumenta la contribución de los efectos apantallantes/desapantallantes, debidos a este confórmero, al valor del desplazamiento químico promedio. Cuando se registra el segundo espectro de RMN, se comprueba como las señales que están apantalladas en la conformación *sp* se apantallan aún más, desplazándose a campo alto el Me(5'), H(3') y H(4'). A su vez, las señales que no están apantalladas en la conformación *sp* se apantallan todavía menos, desplazándose a campo bajo, en este caso, el Me(1').

<sup>39</sup> García, R.; Seco, J. M.; Vázquez, S. A.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 4579.

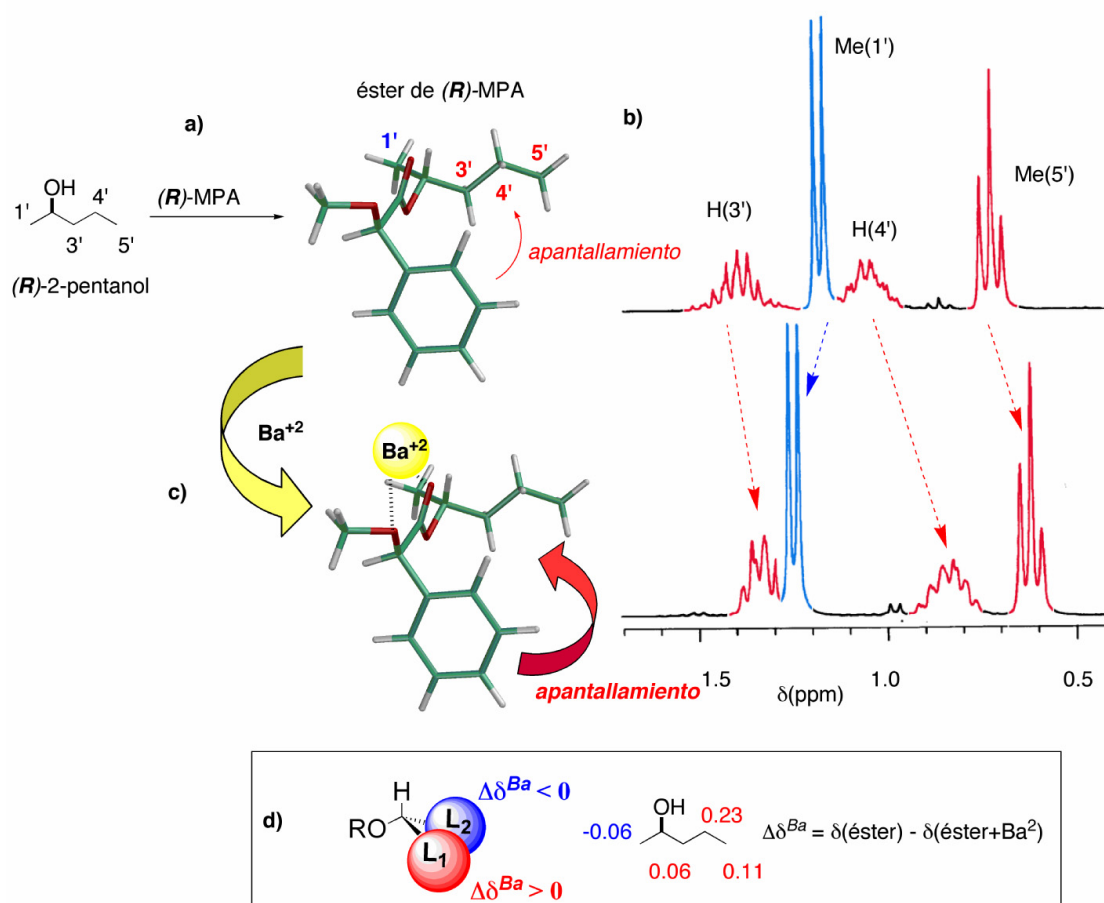


Figura 20.

Por lo tanto, las señales de aquellos hidrógenos que están del mismo lado del plano que el fenilo en el conformero *sp* se desplazan a campo alto [H(3'), H(4') y Me (5')], mientras que las que están del lado contrario [Me(1')], lo hacen a campo bajo. Este desplazamiento de las señales nos permite identificar la posición relativa de los hidrógenos con respecto al fenilo y, por lo tanto, determinar su posición espacial, es decir, la configuración absoluta.

Estos movimientos de señales en los espectros de RMN se pueden expresar de forma cuantitativa calculando las diferencias de desplazamiento químico ( $\Delta\delta^{Ba}$ ): se resta el desplazamiento químico de cada señal en el espectro del éster sin bario [ $\delta(\text{éster})$ ] y la correspondiente al espectro del éster con bario [ $\delta(\text{éster}+\text{bario})$ ]. Se obtiene así una distribución de signos, tal y como se indica en la Figura 20d, positivos para  $L_1$  [H(3'), H(4') y Me (5')] y negativos para  $L_2$  [Me(1')].

En resumen, para determinar la configuración absoluta de un alcohol secundario utilizando este método,<sup>39</sup> primero se prepara uno de los ésteres de MPA, el (R)- por

ejemplo, se registra un primer espectro de RMN, se añade una sal de bario directamente al tubo de RMN y se registra un segundo espectro. Se calculan las diferencias de los desplazamientos químicos ( $\Delta\delta^{\text{Ba}}$ ) de las señales de los hidrógenos de los sustituyentes unidos directamente al carbono asimétrico, y se sitúa a los sustituyentes con valor positivo de  $\Delta\delta^{\text{Ba}}$  en la posición que ocupa  $L_1$  y a los que tienen valor negativo de  $\Delta\delta^{\text{Ba}}$  en la posición que ocupa  $L_2$  en la Figura 20d.

De la misma manera que se utiliza el éster de (*R*)-MPA también se puede utilizar el del (*S*)-MPA. En este caso, se debe tener en cuenta que las distribuciones de signos de  $\Delta\delta^{\text{Ba}}$  obtenidas para la misma configuración son las contrarias.

Este método no sólo se aplica a los alcoholes secundarios, sino también a las aminas primarias<sup>40</sup> quirales en posición  $\alpha$ .

Para el caso de alcoholes secundarios, en nuestro grupo de investigación, también se han desarrollado otros dos métodos:

a) Método de baja temperatura, en el que se comparan los espectros de los ésteres de MPA a temperatura ambiente y a baja temperatura<sup>41</sup> y en el que se analiza el mismo fenómeno: el aumento de los efectos apantallantes/desapantallantes producidos en el conformero más estable, debido al incremento de su población que se produce al disminuir la temperatura.

b) Método de los ésteres de 9-AMA (desplazamientos de esterificación), en el que se compara el espectro del alcohol libre con el espectro de uno de sus ésteres de 9-AMA.<sup>42</sup> En este caso, lo que se observa es un apantallamiento muy intenso de las señales de los hidrógenos que están del mismo lado del plano que el antrilo en la conformación más poblada, la *sp*, cuando se los compara con los desplazamientos químicos de las señales de los hidrógenos que están del otro lado del plano. Este apantallamiento tan intenso se debe, por un lado, a que el equilibrio está altamente desplazado hacia la forma *sp* y, por otro, al efecto apantallante del antrilo, muchísimo más intenso que en el caso del fenilo del MPA.

Para el caso de compuestos polihidroxilados (dioles, con uno y dos centros quirales), se dispone de un método en el que se comparan los espectros a temperatura ambiente y a baja temperatura.<sup>43</sup>

<sup>40</sup> García, R.; Seco, J. M.; Vázquez, S. A.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1119.

<sup>41</sup> a) Latypov, S. K.; Seco, J. M.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 877. b) Williamson, R. T.; Boulanger, A.; Vulpanovici, A.; Roberts, M. A.; Gerwick, W. H. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7927.

<sup>42</sup> Seco, J. M.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *Tetrahedron*. **1999**, *55*, 569.

<sup>43</sup> a) Freire, F.; Calderon, F.; Seco, J.M.; Fernandez-Mayoralas, A.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2297. b) Freire, F.; Seco, J.M.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4855.

A continuación, se describe, de forma resumida, cuáles son los principales métodos y reactivos que pueden utilizarse para determinar la configuración absoluta por RMN de alcoholes secundarios quirales, primarios quirales en  $\beta$ , aminas primarias en  $\alpha$ , ácidos carboxílicos, tioles, cianhidrinas y, finalmente, de dioles y trioles. En cada caso, se indica cómo se han establecido los modelos de correlación entre la estereoquímica absoluta y los signos de las diferencias de desplazamiento químico.

## PRINCIPALES APLICACIONES DE LOS MÉTODOS DE DERIVATIZACIÓN DOBLE

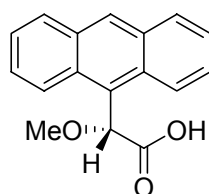
En todos los casos que se indican a continuación se sigue el mismo procedimiento experimental: preparación de los dos derivados a partir del sustrato y de los dos enantiómeros del reactivo auxiliar y comparación de sus espectros de RMN. A continuación, se muestra cuáles son los auxiliares más adecuados para cada tipo de sustrato.

### Aplicación a compuestos monofuncionales

#### Alcoholes secundarios

A continuación se citan los métodos que se pueden utilizar para determinar la configuración absoluta de un alcohol secundario en función del reactivo auxiliar que se utilice.

#### Ácido $\alpha$ -(9-antril)- $\alpha$ -metoxiacético (9-AMA)

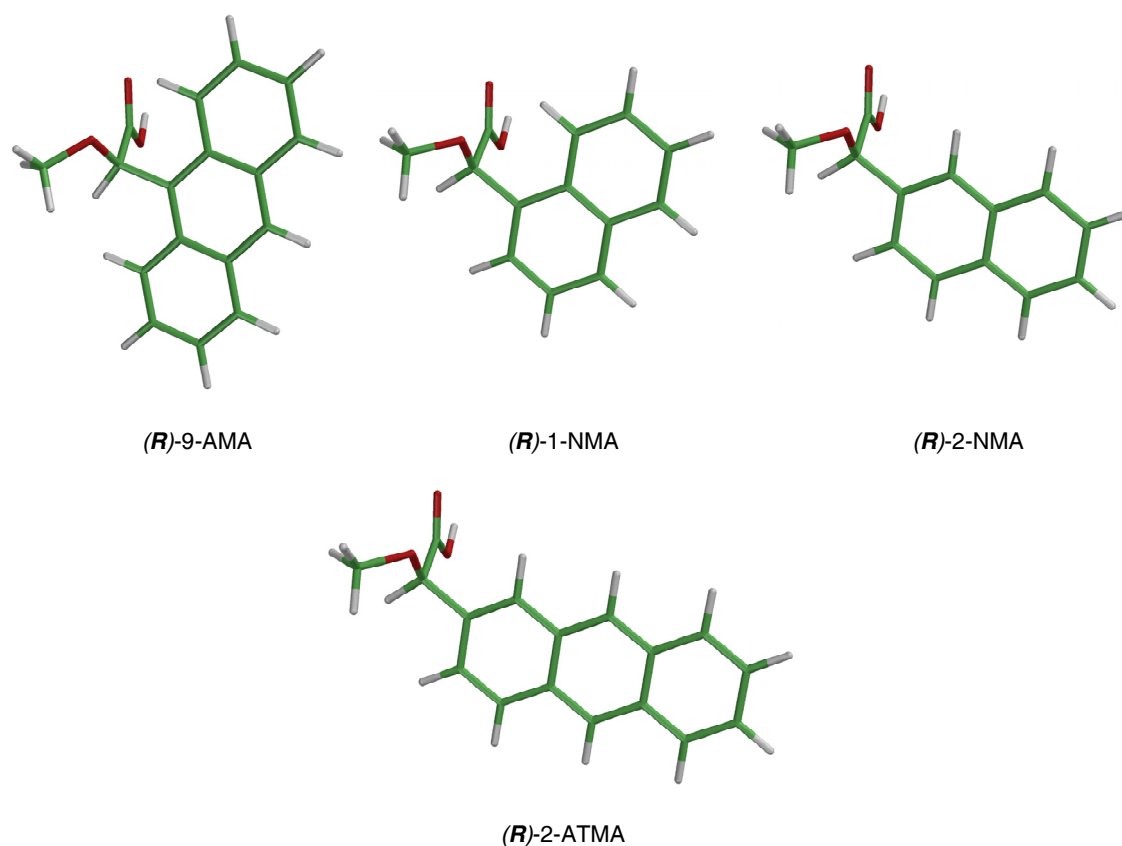


(R)-9-AMA (15.3)

El descubrimiento del papel desempeñado por el anillo aromático en los desplazamientos químicos de RMN ha inducido la búsqueda de reactivos más eficientes,<sup>29,44</sup> reemplazando el fenilo inicialmente presente por otros sistemas aromáticos

<sup>44</sup> a) Seco, J.M.; Latypov, Sh. K.; Quiñoá E.; Rigüera R. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 2921. b) Seco, J. M.; Quiñoá, E.; Rigüera, R. *Tetrahedron* **1999**, 55, 569. c) Kusumi, T.; Takahashi, H.; Fukushima, T.; Asakawa, Y.; Hashimoto, T.; Kan, Y.; Inouye, Y. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 4397. d) Kusumi, T.; Takahashi, H.; Hashimoto, T.; Kan, Y.; Asakawa, Y. *Chem. Lett.* **1994**, 1093. e) Kimura, M.; Kunoki, A.; Sugai, T. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2002**, 13, 1059. f) Kouda, K.; Ooi, T.; Kaya, K.; Kusumi, T. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6347. g) Kouda, K.; Kusumi, T.; Ping, X.; Kan, Y.; Hashimoto, T.; Asakawa, Y. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 4541.

capaces de producir efectos apantallantes más intensos sobre los sustituyentes del sustrato. Los sistemas más estudiados han sido los ácidos arilmetoxiacéticos (AMAs) que contienen anillos de naftaleno y antrilo en lugar de fenilo (Figura 21).



**Figura 21.** Estructuras de los ácidos naftil y antrilmetoxiacéticos.

En general, todos estos compuestos producen efectos apantallantes más intensos que el MPA y, consecuentemente, una mejor separación de las señales para cada uno de los diastereoisómeros. Este efecto es principalmente importante cuando se usa el 9-AMA, porque los valores de  $\Delta\delta^{RS}$  son del orden de 3-4 veces mayores que los obtenidos con MPA.<sup>29,30</sup>

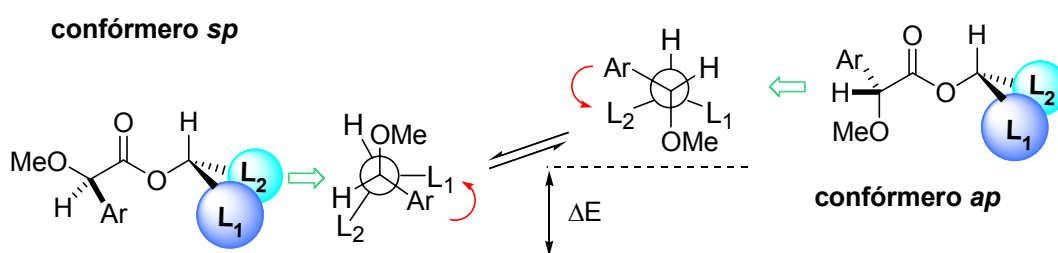
Esta mayor separación de las señales se debe a tres factores principalmente: el intenso campo magnético originado por el antrilo, la mayor rigidez conformacional del 9-AMA y, finalmente, a que el antrilo está particularmente bien orientado con respecto al sustrato.<sup>29</sup>

Estudios conformacionales<sup>29</sup> (teóricos y experimentales) basados en minimizaciones estructurales (cálculos de mecánica molecular, semiempíricos, *ab initio* y de efectos apantallantes) y estudios de RMN (variación con la temperatura) sobre el

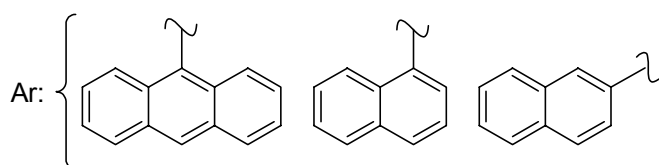
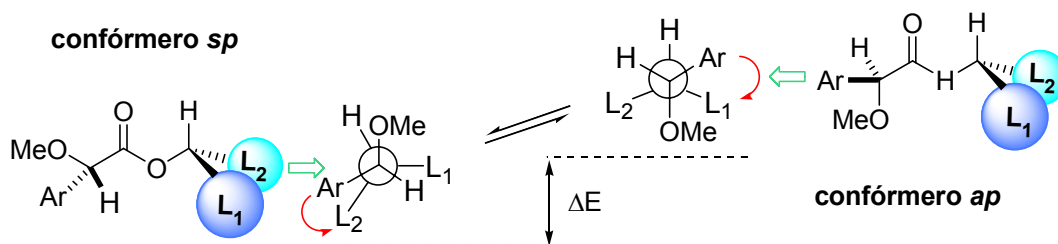


auxiliar 9-AMA (15.3) han revelado, de forma similar a lo que sucede con el MPA, que el principal proceso conformational es la rotación alrededor del enlace C $\alpha$ -CO, proceso que genera el mismo tipo de conformeros descritos para los ésteres de MPA:<sup>29</sup> el conformero *sp*, el más estable, con el grupo MeO en *sin* al carbonilo; y el *ap*, el menos estable, donde el MeO está en *anti* con respecto al grupo carbonilo (Figuras 22a y 22b).

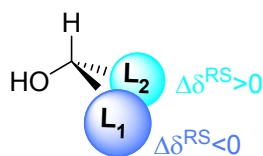
a) éster de (*R*)-AMAA



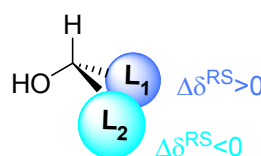
b) éster de (*S*)-AMAA



c)



d)



**Figura 22.** Equilibrios conformationales en los ésteres de los AMAAs y distribuciones de signos de  $\Delta\delta^{RS}$ .

Desde el punto de vista conformacional, el equilibrio está en todos los casos desplazado hacia el conformero *sp*, ya que es el más estable y el más representativo desde el punto de vista de RMN.

De tal manera que la señal correspondiente a  $L_1$  estará más apantallada en el éster de (*R*)-9AMA que en el del (*S*)- (Figura 22a), mientras que la de  $L_2$  se verá más apantallada en el éster de (*S*)-9AMA que en el del (*R*)- (Figura 22b).

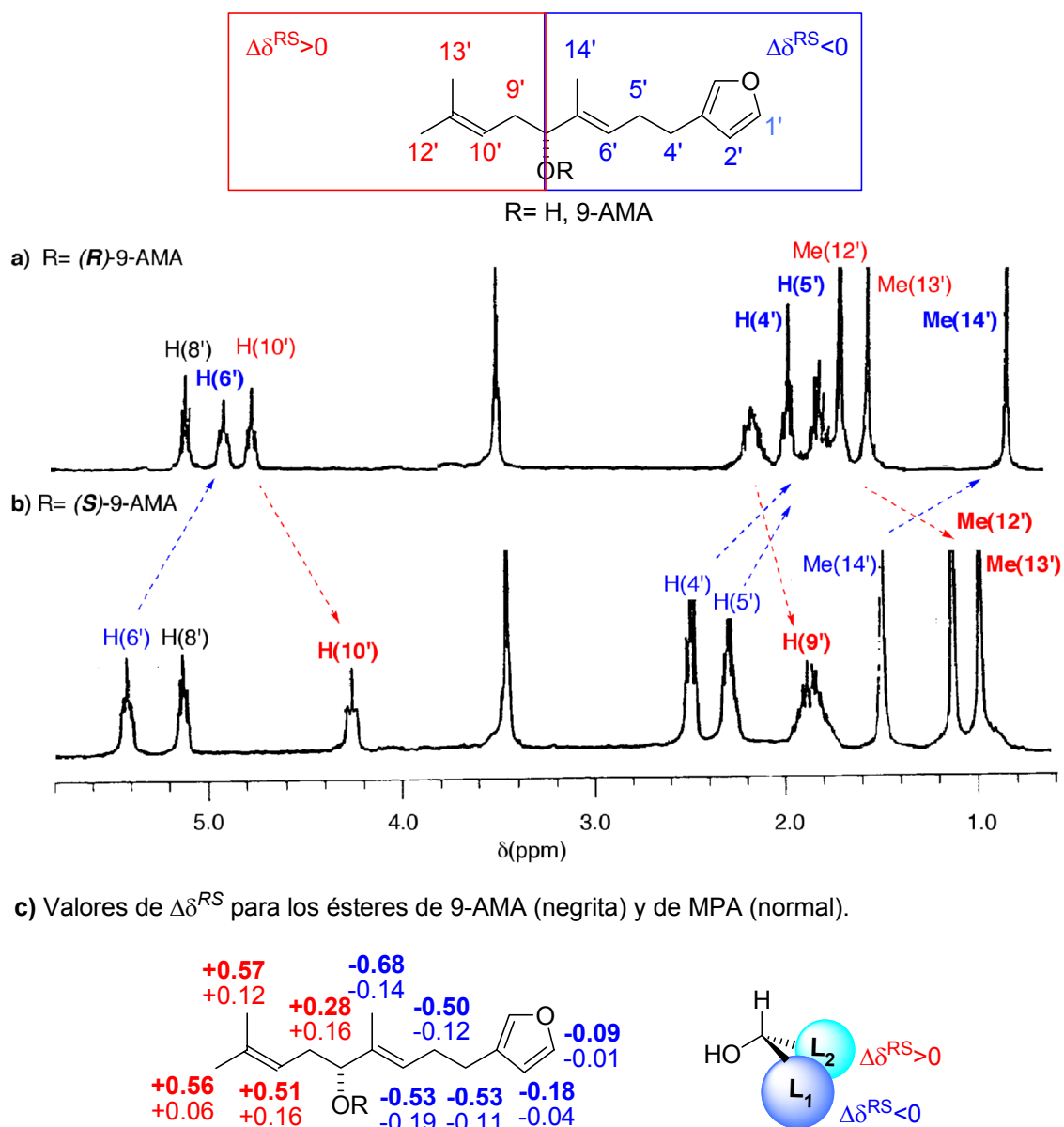
Vemos que las tendencias observadas en los espectros de RMN de los ésteres de 9-AMA son similares a las de los espectros de los ésteres de MPA y la contribución de cada conformero al espectro de RMN sigue la misma dinámica. Por tanto, la comparación de los espectros de los ésteres de (*R*)- y (*S*)-9-AMA da lugar a signos de  $\Delta\delta^{RS}$  iguales a los obtenidos para los ésteres derivados de MPA en sustratos con la misma configuración (Figura 22c). Naturalmente, si la configuración absoluta del alcohol es la opuesta, entonces los signos para cada sustituyente serán los contrarios (Figura 22d).

Así, en el ejemplo de la Figura 23, las señales correspondientes a los hidrógenos H(1'), H(2'), H(4'), H(5') y H(6') están más apantalladas en el espectro del éster de (*R*)-9-AMA ( $\Delta\delta^{RS} < 0$ ); mientras que las correspondientes a H(9'), H(10'), H(12') y H(13') lo están en el del éster de (*S*)-9-AMA ( $\Delta\delta^{RS} > 0$ ).

Las Figuras 23 y 24 ilustran el poder y la utilidad del 9-AMA como reactivo para la determinación de la configuración absoluta. Como se puede ver en ambas, los valores de  $\Delta\delta^{RS}$  obtenidos con 9-AMA son superiores a los obtenidos usando MPA como auxiliar quiral (en algunos casos, multiplicados por un factor  $> 4$ ), aunque los signos son iguales.

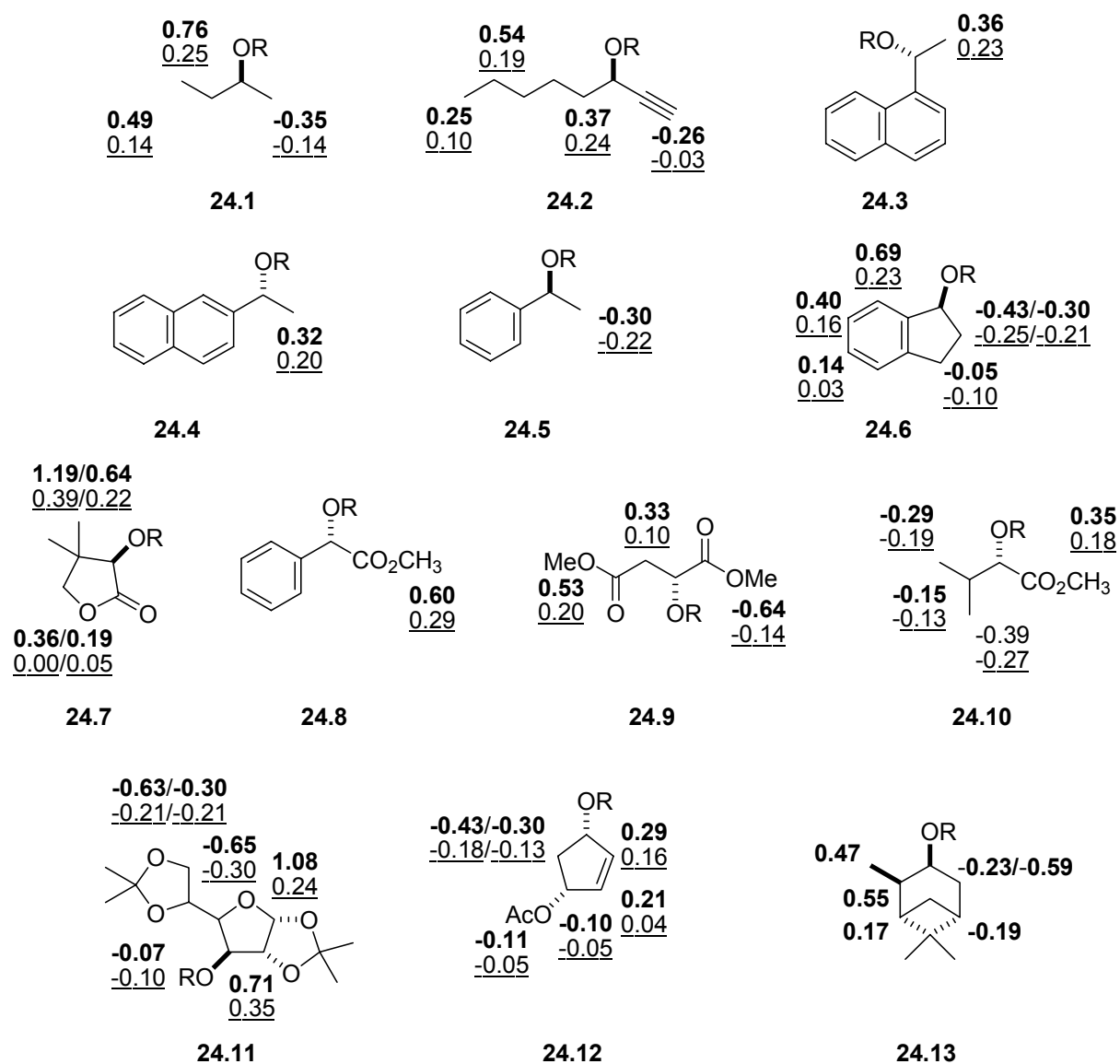
Hay que destacar, además, que las diferencias de energía<sup>29</sup> varían con la naturaleza del arilo y siguen el orden 9-AMA  $>$  MPA. Por lo tanto, el anillo aromático juega un doble papel: intensifica los efectos apantallantes y modula la diferencia de energía. Esto provoca que al aumentar el tamaño del anillo, aumente la intensidad de los efectos apantallantes y aumente la diferencia de energía entre los conformeros *sp* y *ap*.

Los efectos combinados de todos estos factores hacen que el 9-AMA sea el reactivo más eficaz de todos los estudiados, hasta el momento, en lo referente a la asignación de la configuración absoluta de alcoholes secundarios por derivatización doble, ya que produce unos valores de  $\Delta\delta^{RS}$  mucho mayores que los originados con otros reactivos.



**Figura 23.** Espectros de RMN de los ésteres de (*R*)- y (*S*)-9-AMA de un metabolito marino<sup>45</sup> (a,b). Comparación de los valores de  $\Delta\delta^{RS}$  (ppm) de los ésteres de 9-AMA con los obtenidos para los ésteres de MPA (c).

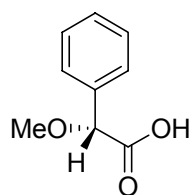
<sup>45</sup> Lenis, L. A.; Ferreiro, M. J.; Debitus, C.; Jiménez, C.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *Tetrahedron*, **1998**, 54, 5385.



R= 9-AMA (**negrita**), MPA (subrayado)

**Figura 24.** Valores y signos de  $\Delta\delta^{RS}$  (ppm) de ésteres seleccionados de 9-AMA y MPA.

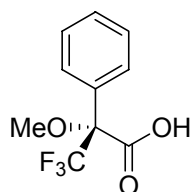
### Ácido $\alpha$ -metoxi- $\alpha$ -fenilacético (MPA)



(*R*)-MPA (**15.2**)

En el apartado “Generalidades sobre los métodos para determinar la configuración absoluta por RMN mediante derivatización doble” (véase pág. 39) ya se ha hablado detalladamente de la utilidad de este auxiliar para la determinación de la configuración absoluta de alcoholes secundarios quirales.

### Ácido $\alpha$ -metoxi- $\alpha$ -trifluoro- $\alpha$ -metilfenilacético (MTPA). Reactivo de Mosher



(R)-MTPA (15.1)

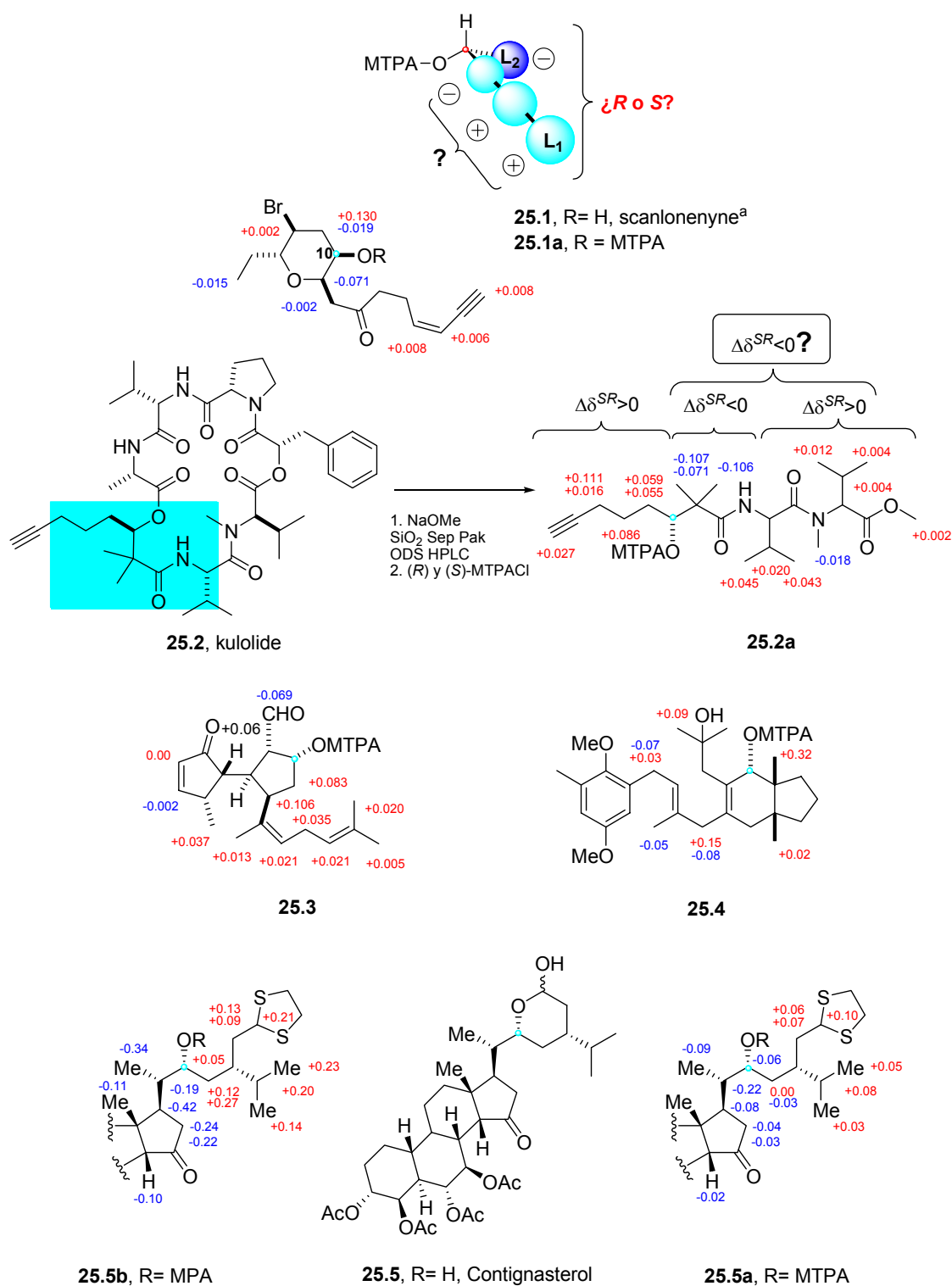
Es uno de los CDAs más utilizados para determinar la configuración absoluta de alcoholes secundarios. Sin embargo, las anomalías observadas<sup>17,18,19</sup> en las distribuciones de signos<sup>46</sup> de  $\Delta\delta^{SR}$  de algunos compuestos (Figuras 25 y 26), sugirieron que quizás el modelo empírico descrito por Mosher<sup>47</sup> en el año 1973 no fuera totalmente representativo de la posición del anillo aromático con respecto a los sustituyentes. Esto intensificó la necesidad de llevar a cabo un estudio de la composición conformacional y de la dirección exacta del efecto anisotrópico en los ésteres de MTPA, con el fin de evaluar la verdadera utilidad del MTPA para la determinación de la configuración.<sup>48</sup>

Estas anomalías consisten en que las distribuciones de los signos de  $\Delta\delta^{SR}$  no son homogéneas. Es fácil encontrar hidrógenos dentro de un mismo sustituyente ( $L_1$  o  $L_2$ ) que presentan signos contrarios<sup>17,19</sup> (Figura 25) y, otras veces, ambos sustituyentes tienen el mismo signo<sup>18</sup> (Figura 26), cuando lo que se exige para una correcta aplicación son signos contrarios para  $L_1$  y  $L_2$ .

<sup>46</sup> En el caso de utilizar MTPA como auxiliar se usa  $\Delta\delta^{SR}$  en vez de  $\Delta\delta^{RS}$ . Así, la distribución de signos de  $\Delta\delta$  coincide para la misma configuración del alcohol, independientemente de que se esté utilizando MTPA o MPA como auxiliar.

<sup>47</sup> a) Raban, N.; Mislow, K. *Tetrahedron Lett.* **1965**, 4249. b) Raban, N.; Mislow, K. *Topics in Stereochemistry*, Vol 2, p. 199-; Ed. N.L. Allinger and E. L. Eliel, Wiley Interscience, New York 1967. c) Jacobus, J.; Raban, N.; Mislow, K. *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 1142. d) Dale, J. A.; Mosher, H. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 3732. e) Dale, J. A.; Dull, D. L.; Mosher, H. S. *J. Org. Chem.* **1969**, 34, 2453. f) Dale, J. A.; Mosher, H. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 512. d) Sullivan, G. R.; Dale, J. A.; Mosher, H. S. *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 2143.

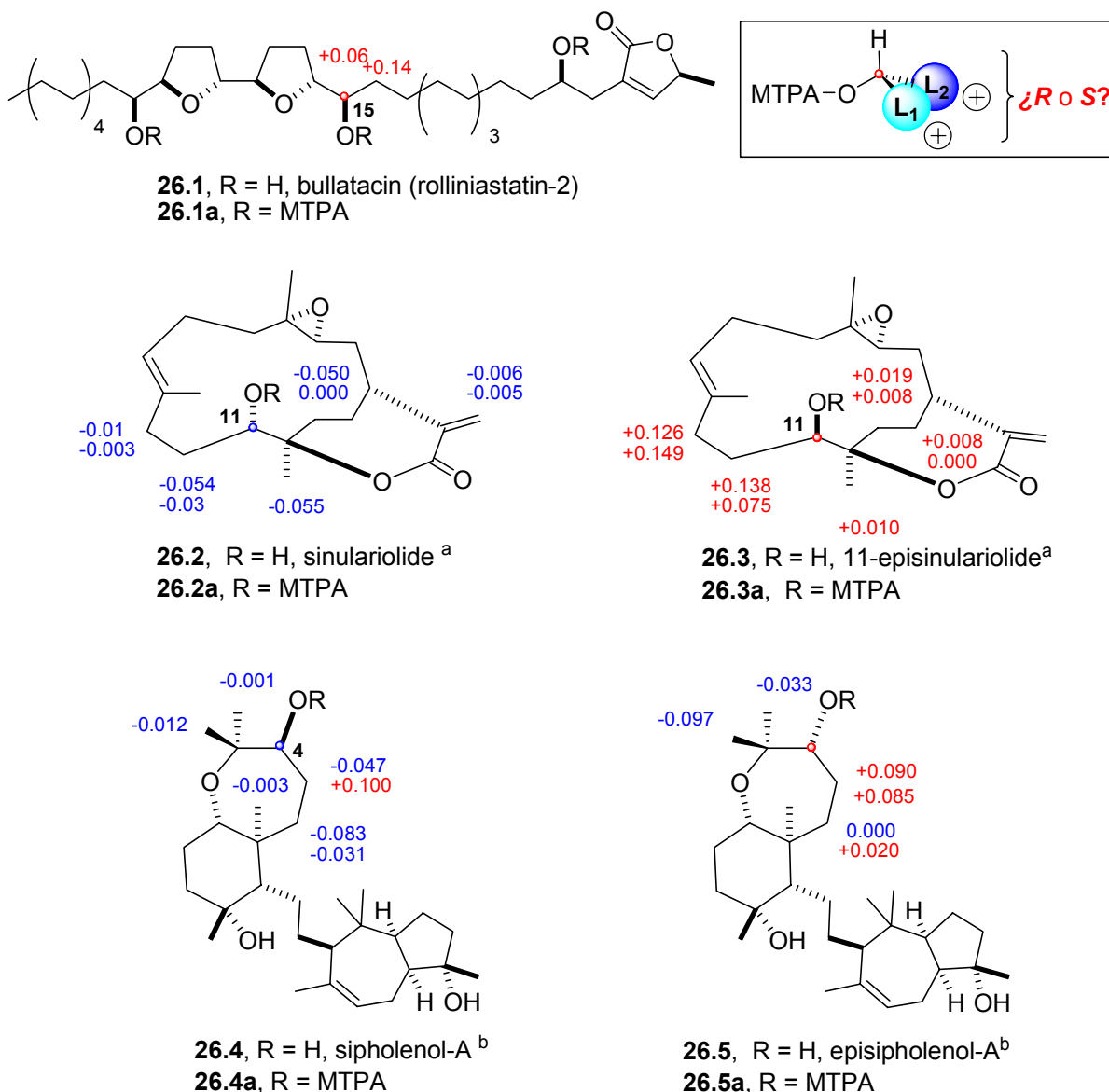
<sup>48</sup> Latypov, Sh.; Seco, J. M.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 8569.



<sup>a</sup> Solamente se muestran valores próximos al centro quiral. Para el conjunto completo de datos ver referencia 49a.

**Figura 25.** Valores y signos de  $\Delta\delta^{SR}$  (ppm) para los derivados de MTPA de los compuestos **25.1-25.5**. Las esferas rojas y azules indican los centros quirales a estudiar.<sup>49a</sup>

<sup>49</sup> a) Sinz, A.; Matusch, R.; Kämpchen, T.; Fiedler, W.; Schmidt, J.; Santisuk, T.; Wangcharoentrakul, S.; Chaichana, S.; Reutrakul, V. *Helv. Chim. Acta.* **1998**, *81*, 1608. b) Kusumi, T.; Fujita, Y.; Ohtani, I.; Kakisawa, H. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2923-2926. (compuestos **26.4** y **26.5**).

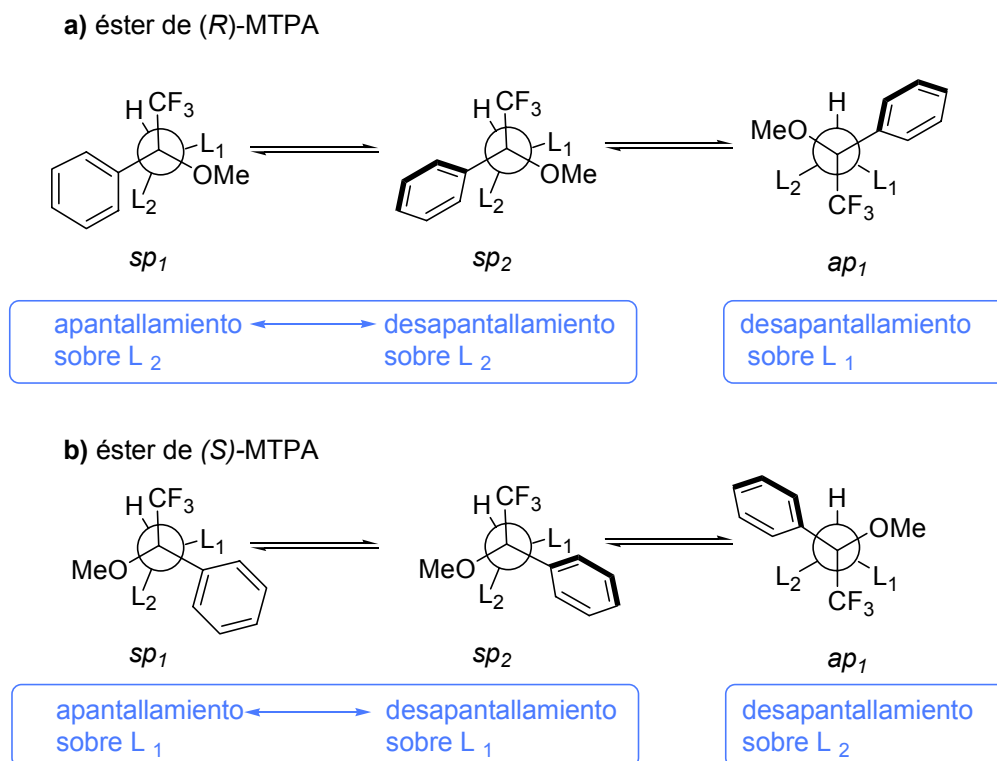


<sup>a</sup> Solamente se muestran valores próximos al centro quiral. Para el conjunto completo de datos ver referencia 49a. <sup>b</sup> *Idem*, ver referencia 49b.

**Figura 26.** Valores y signos de  $\Delta\delta^{SR}$  (ppm) para los derivados de MTPA de los compuestos **26.1-26.5**. Las esferas rojas y azules indican los centros quirales a estudiar.<sup>49</sup>

Gracias a los completos estudios realizados,<sup>48</sup> se llegó a la conclusión de que el uso de MTPA para la determinación de la configuración absoluta de alcoholes secundarios está restringido a los límites impuestos por el equilibrio conformacional. En este equilibrio están presentes tres conforméromos mayoritarios (Figura 27), con poblaciones muy similares, en los que se producen a la vez efectos de apantallamiento y desapantallamientos sobre el mismo sustituyente. Esto nos da una explicación de las anomalías observadas: a) la

frecuencia con la que aparecen valores pequeños de  $\Delta\delta^{SR}$ ; b) presencia de valores de  $\Delta\delta^{SR}$  con el mismo signo para los sustituyentes  $L_1$  y  $L_2$  (Figura 26); y c) la distribución irregular de signos de  $\Delta\delta^{SR}$  (Figura 25).



**Figura 27.** Efectos de apantallamiento/desapantallamiento en los tres conformeros más representativos de los ésteres de MTPA.

La flexibilidad conformacional de los ésteres de MTPA y la distribución del campo magnético facilita que pequeños cambios estructurales y conformacionales cambien el balance entre los conformeros, causando una distribución de los signos de  $\Delta\delta^{SR}$  distinta a la predicha por el modelo de Mosher original.

Todo esto conduce al hecho de que el reactivo de Mosher no proporciona las garantías necesarias para poder determinar la configuración absoluta de un alcohol secundario con suficiente seguridad. Por lo tanto, no se recomienda su uso para tal fin, aunque es perfectamente válido para la determinación de la pureza enantiomérica.



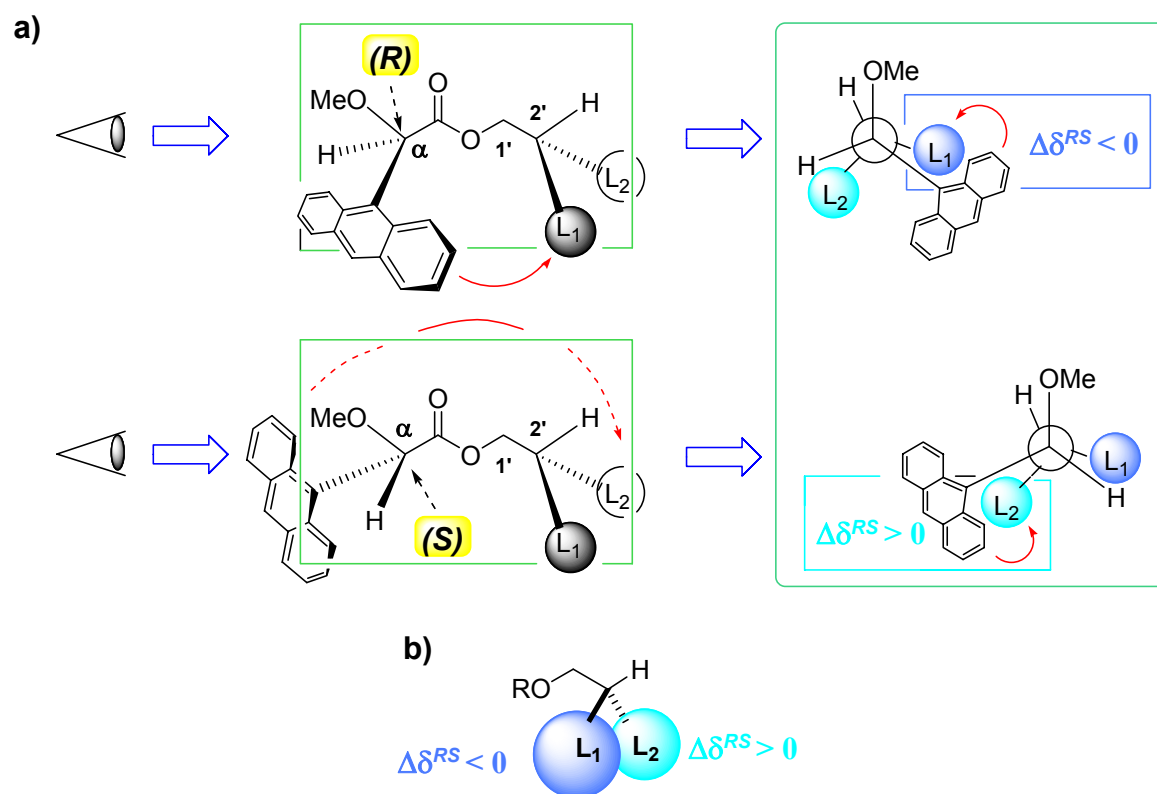
## Alcoholes primarios

### Ácido $\alpha$ -(9-antril)- $\alpha$ -metoxiacético (9-AMA)

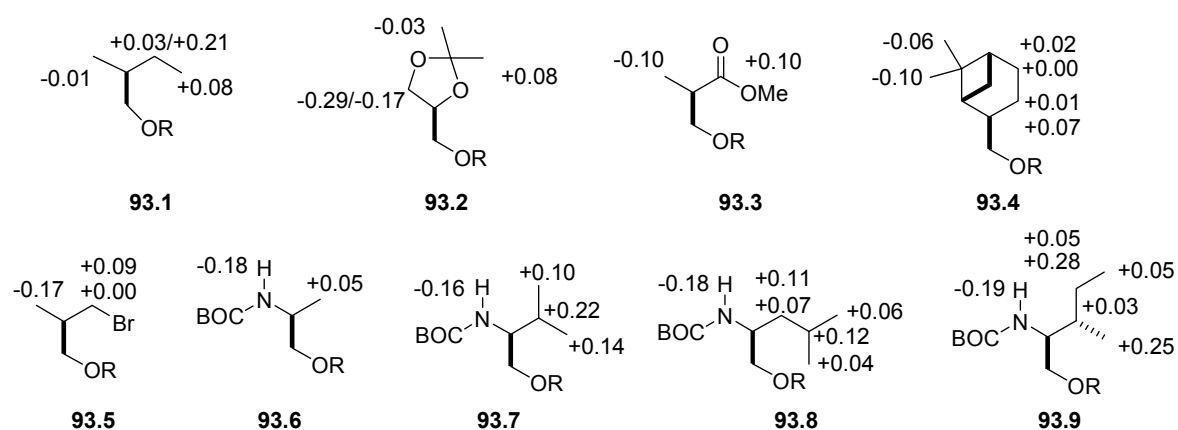
El método más general para determinar la configuración absoluta de alcoholes primarios<sup>31</sup> quirales en  $\beta$  se basa en el uso de 9-AMA.

Complejos estudios teóricos<sup>31b</sup> (mecánica molecular, semiempíricos, *ab initio* y cálculos de los efectos apantallantes del grupo aromático), junto con estudios de RMN dinámica, pusieron de manifiesto que el equilibrio conformacional está formado por tres conformeros principalmente: *sinperiplanar-gauche+/anti* (*sp-g+/a*), *sinperiplanar-anti/anti* (*sp-a/a*) y el *sinperiplanar-gauche-/anti* (*sp-g-/a*); siendo el (*sp-a/a*) el más estable y representativo desde el punto de vista de RMN (Figura 28a), por lo que, para un alcohol primario con la estereoquímica mostrada en la Figura 28b, la distribución de signos de  $\Delta\delta^{RS}$  para  $L_1$  y  $L_2$  es la que se muestra en el modelo simplificado de dicha figura. Para un alcohol primario con la estereoquímica contraria, los signos de  $\Delta\delta^{RS}$  serán los opuestos.

El análisis de los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de los ésteres de 9-AMA de un amplio conjunto de alcoholes primarios quirales en  $\beta$  (Figura 29) demuestra la utilidad del modelo propuesto para correlacionar la configuración absoluta del centro asimétrico con los signos de  $\Delta\delta^{RS}$  obtenidos para  $L_1$  y  $L_2$ .



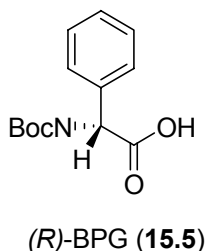
**Figura 28.** a) Confórmero más estable y apantallamientos en los ésteres de alcoholes primarios de (*R*)- y (*S*)-9-AMA. b) Distribución de signos de los valores de  $\Delta\delta^{RS}$  para la determinación de la configuración absoluta de alcoholes primarios quirales en  $\beta$ .



**Figura 29.** Valores y signos de  $\Delta\delta^{RS}$  (ppm) para los ésteres de 9-AMA de alcoholes primarios.

## Aminas primarias quirales en $\alpha$

### N-Boc-Fenilglicina (BPG)

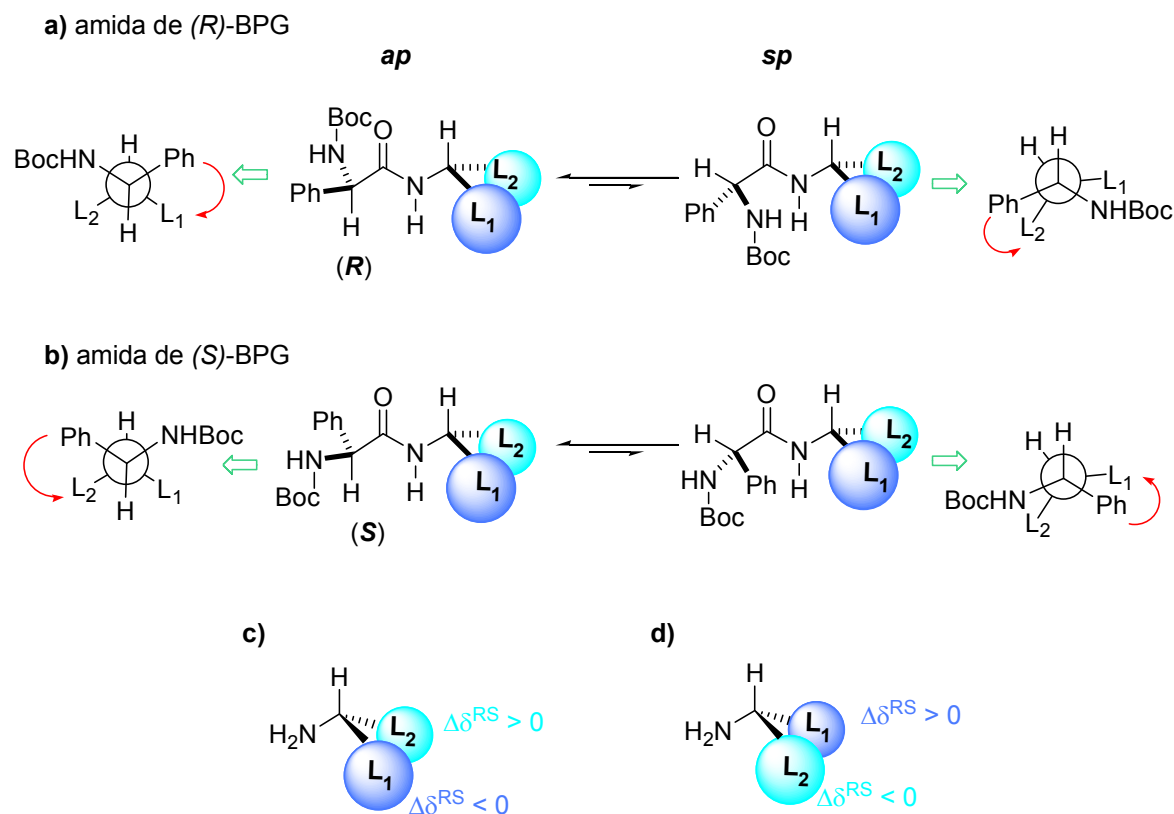


Las características estructurales y conformacionales de la BPG hacen que este sea el reactivo más adecuado para llevar a cabo la determinación de la configuración absoluta por RMN de aminas primarias.<sup>33</sup> Además, es comercial en sus dos formas enantioméricamente puras y es más barato que los reactivos alternativos que veremos más adelante (MPA y MTPA).

Los signos de los  $\Delta\delta^{RS}$  se correlacionan con la configuración absoluta por medio de un modelo no empírico establecido mediante un análisis conformacional detallado,<sup>33</sup> que incluye cálculos de Mecánica Molecular (MM) y semiempíricos (AM1), y pruebas experimentales basadas en exhaustivos estudios de RMN.

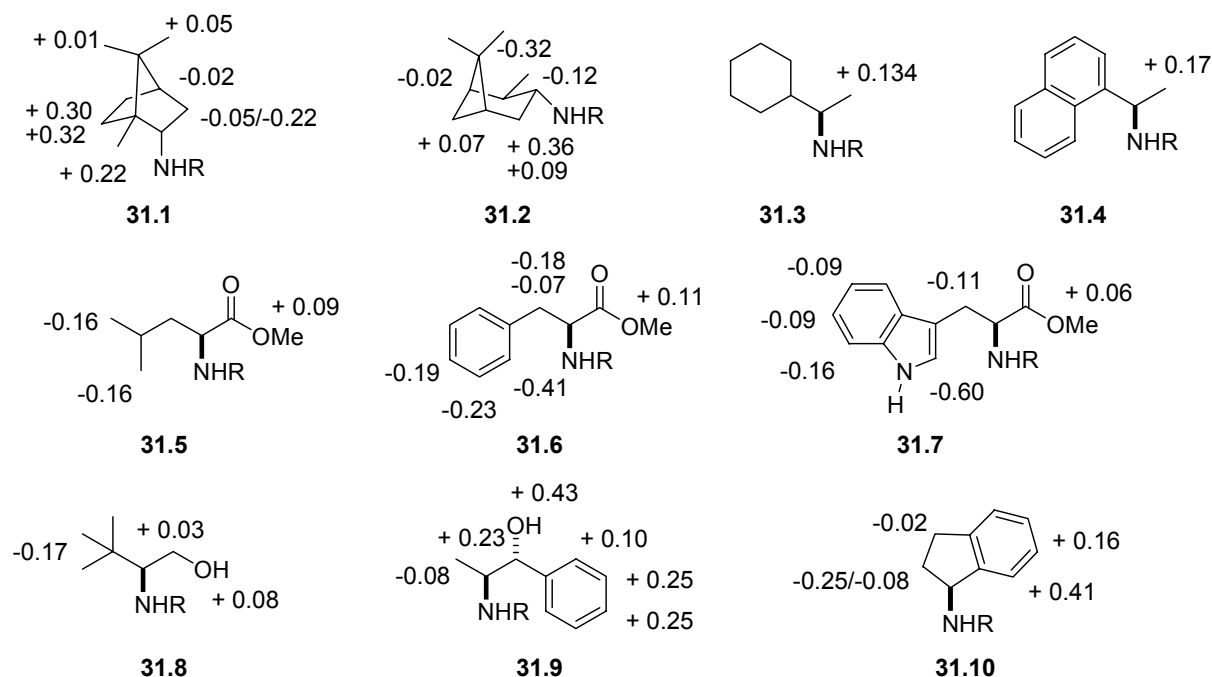
Tanto los cálculos teóricos como los estudios de RMN indican que el proceso conformacional más importante es el equilibrio entre los conformeros *ap* (enlace C $\alpha$ -H de la BPG y carbonilo en disposición *antiperiplanar*) y *sp* (enlace C $\alpha$ -H y carbonilo en disposición *sinperiplanar*) (Figura 30), siendo el *ap* más estable en el equilibrio, por lo tanto, el mayoritario y, además, el más significativo desde el punto de vista de RMN, pudiendo utilizarse, por tanto, como modelo simplificado para correlacionar los signos de  $\Delta\delta^{RS}$  con la configuración absoluta de las aminas.

Así, en la amida de (R)-BPG, L<sub>1</sub> está más apantallado que en la de (S)-BPG, mientras que en esta última, es L<sub>2</sub> el que está más apantallado (Figuras 30a y 30b). De tal manera que, al calcular los  $\Delta\delta^{RS}$ , se obtiene la distribución de signos que se muestra en las Figuras 30c y 30d.



**Figura 30.** Equilibrios conformacionales en las amidas de BPG y distribuciones de signos de  $\Delta\delta^{RS}$ .

Este modelo ha sido corroborado experimentalmente mediante el estudio de una amplia serie de aminas de estructuras variadas y configuración absoluta conocida (Figura 31). En todos los casos, los signos de  $\Delta\delta^{RS}$  están de acuerdo con los predichos y, en cuanto a magnitud, son superiores a los que se obtienen con MPA o MTPA, haciendo que este reactivo sea el más adecuado para determinar la configuración absoluta de una amina primaria.



**Figura 31.** Valores y signos de  $\Delta\delta^{RS}$  (ppm) para las amidas de BPG de aminas primarias quirales en  $\alpha$ .

### Ácido $\alpha$ -metoxi- $\alpha$ -fenilacético (MPA)

La aplicación de MPA a la determinación de la configuración de aminas primarias  $\alpha$ -sustituidas tiene un desarrollo muy reciente.<sup>34</sup>

Los signos de  $\Delta\delta^{RS}$  para los sustituyentes  $L_1/L_2$  se correlacionan con la configuración absoluta de la amina a través de un modelo no empírico, establecido tras el estudio detallado de los efectos apantallantes del anillo aromático y de cálculos estructurales<sup>34a</sup> [mecánica molecular (MM), semiempíricos (AM1,PM3) y *ab initio*], así como por experimentos de RMN<sup>34a</sup> (baja temperatura y RMN dinámica).

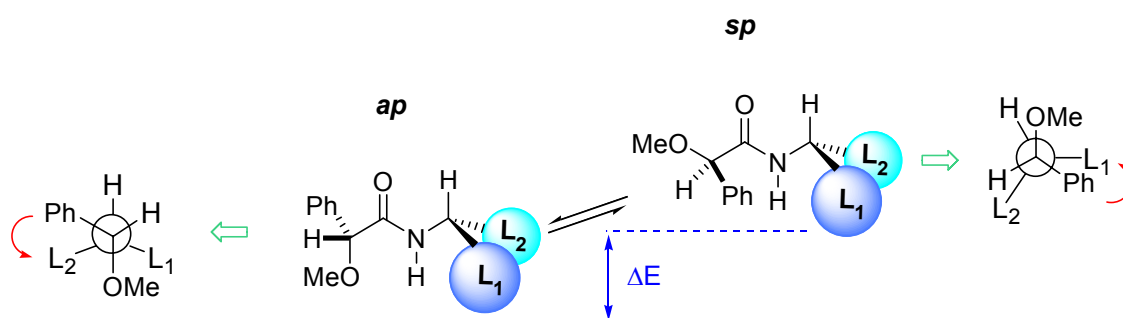
El análisis conformacional indica que los procesos conformacionales se deben a rotaciones alrededor del enlace CO-NH y C $\alpha$ -CO. De la rotación alrededor del enlace CO-NH, surgen los rotámeros *Z* y *E*, siendo el *Z* el predominante en el equilibrio. La rotación C $\alpha$ -CO genera los dos conformeros usuales para este tipo de sistemas: el *sp* (OMe y carbonilo en disposición *sinperiplanar*) y el *ap* (OMe y carbonilo en disposición *antiperiplanar*) (Figura 32a y 32b).

Cálculos teóricos indican que el conformero *ap* tiene una energía menor que el conformero *sp* (justo lo contrario a lo que ocurre en el caso de los ésteres), por lo que en la

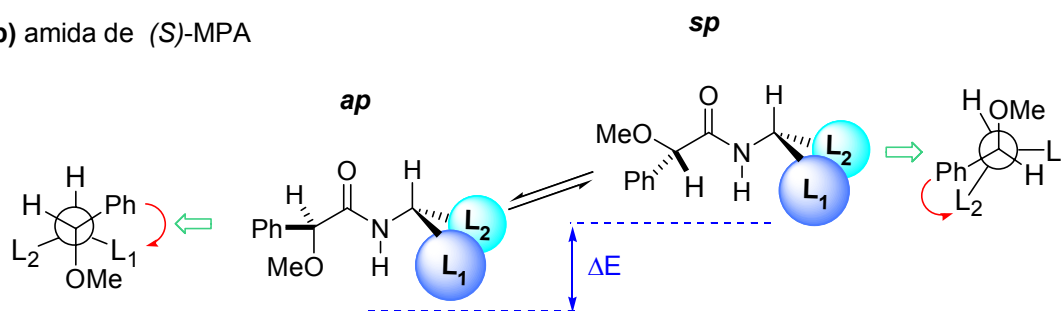
práctica, el método considera al conformero *ap* como un modelo simplificado para la asignación de la configuración por correlación de los signos de  $\Delta\delta^{RS}$  con la configuración.

Así, en la amida de (*R*)-MPA,  $L_2$  está más apantallado que en la de (*S*)-MPA, mientras que en esta última, es  $L_1$  el que está más apantallado (Figuras 32a y 32b), de tal manera que, al calcular los  $\Delta\delta^{RS}$  se obtiene la distribución de signos que se muestra en las Figuras 32c y 32d.

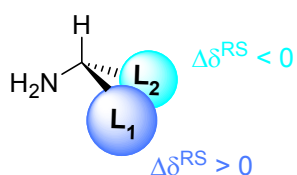
a) amida de (*R*)-MPA



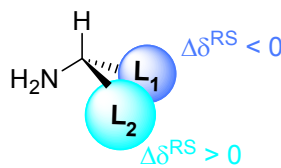
b) amida de (*S*)-MPA



c)

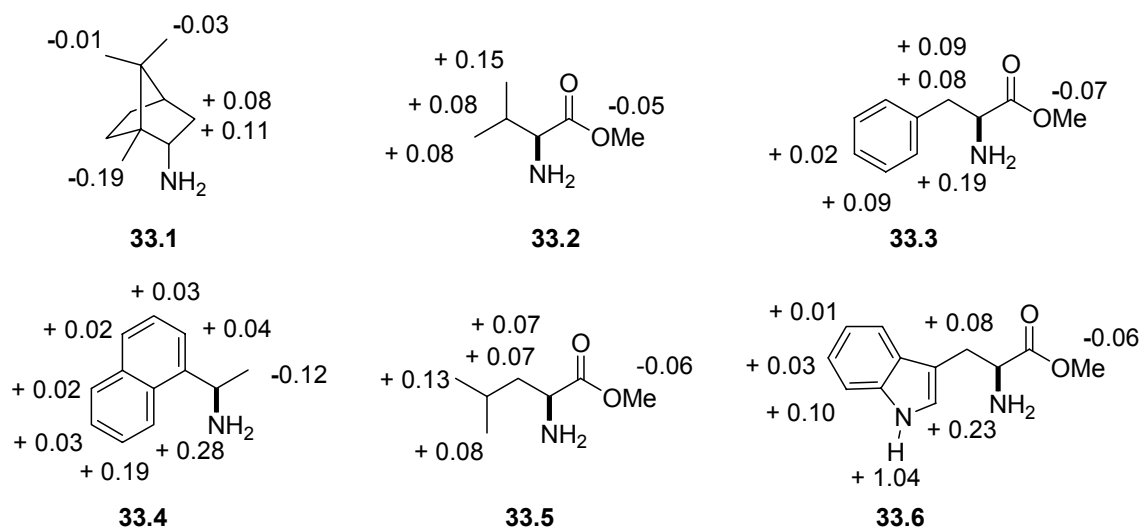


d)



**Figura 32.** Equilibrios conformacionales en las amidas de MPA y distribuciones de signos de  $\Delta\delta^{RS}$ .

La validez del modelo ha sido demostrada experimentalmente con una serie de aminas de configuración absoluta conocida. En todos los casos, los signos de los  $\Delta\delta^{RS}$  son consistentes con las predicciones realizadas (Figura 33).

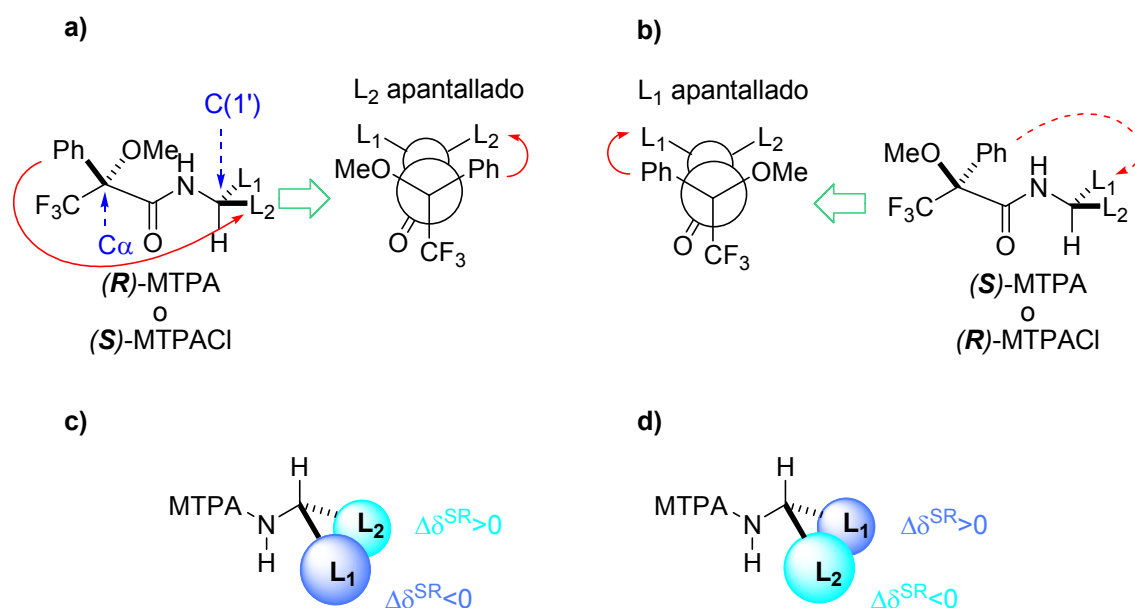


**Figura 33.** Valores y signos de  $\Delta\delta^{RS}$  (ppm) para las amidas de MPA de aminas primarias quirales en  $\alpha$

### Ácido $\alpha$ -metoxi- $\alpha$ -trifluoro- $\alpha$ -metilfenilacético (MTPA). Reactivo de Mosher

El MTPA es otro de los reactivos que se pueden utilizar para llevar a cabo la determinación de la configuración absoluta de aminas primarias<sup>26a,50</sup> quirales en posición  $\alpha$ . El modelo que se propone para correlacionar la estereoquímica con los desplazamientos químicos es el que se muestra en la Figura 34.

<sup>50</sup> Kusumi, T.; Fukushima, T.; Ohtani, I.; Kakisawa, H. *Tetrahedron Letters* **1991**, 32, 2939.



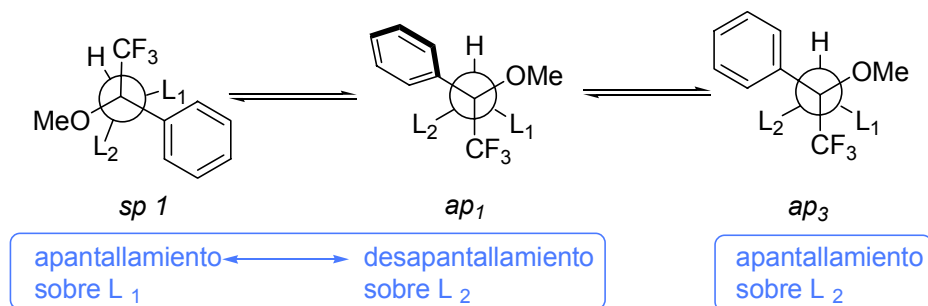
**Figura 34.** Modelo de Mosher que correlaciona la configuración absoluta de las aminas primarias con los desplazamientos químicos en RMN de  $^1\text{H}$  (a,b). Distribución de signos para los valores de  $\Delta\delta^{RS}$  (c,d).

Para establecer las limitaciones de este método, se han llevado a cabo cálculos teóricos (MM, AM1 semiempíricos) y estudios de RMN (efectos apantallantes, RMN dinámica).<sup>51</sup> Basándonos en dichos estudios conformacionales, llegamos a la conclusión de que el equilibrio conformacional para las amidas de MTPA está formado por tres conformeros mayoritarios (*sp1*, *ap3* y *ap1*; Figura 35), siendo el *sp1* el más estable y representativo desde el punto de vista de RMN, pudiendo utilizarse, por tanto, como modelo para la asignación de la configuración absoluta de aminas (Figura 34).

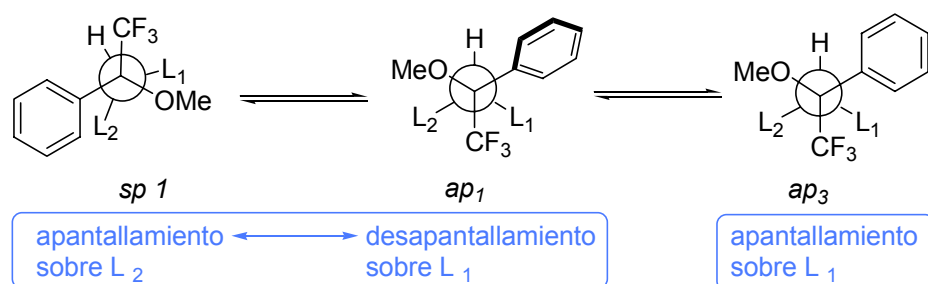
<sup>51</sup> Seco, J. M.; Latypov, Sh. K.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7569.



## a) amida de (R)-MTPA



## b) amida de (S)-MTPA

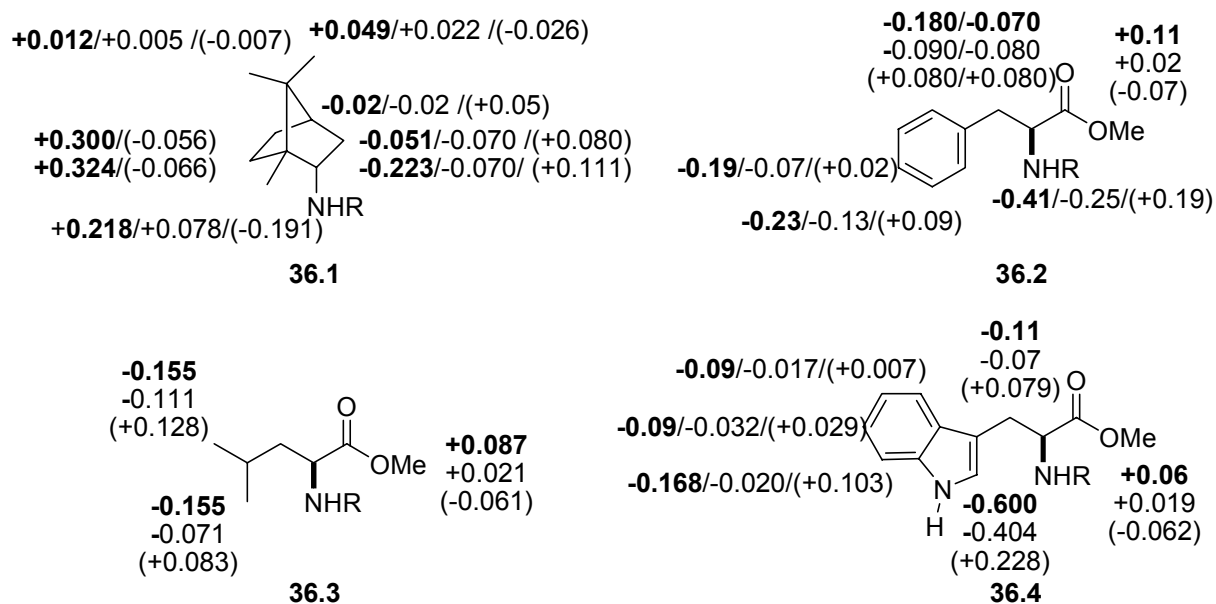


**Figura 35.** Efectos de apantallamiento/desapantallamiento en los tres conformeros más representativos de las amidas de MTPA.

El equilibrio conformacional de los derivados de MTPA de alcoholes<sup>48</sup> y de aminas<sup>51</sup> es considerablemente más complejo que el de otros reactivos como el MPA<sup>29</sup> (como ya hemos visto anteriormente, el MTPA da lugar a tres conformeros, donde dos de ellos tienen poblaciones muy similares). No obstante, hay una diferencia fundamental entre los ésteres y las amidas de MTPA: el conformero mayoritario en ésteres causa desapantallamientos, mientras que en amidas causa apantallamientos. Es por ello por lo que se obtienen valores de  $\Delta\delta^{SR}$  mayores en amidas que en ésteres. Por esta razón, aunque el uso de MTPA para alcoholes es frecuentemente puesto en duda por los pequeños cambios en los desplazamientos químicos y por darse, en ocasiones, anomalías en la distribución de signos,<sup>49</sup> el MTPA puede utilizarse para determinar la configuración de amidas, ya que no se registran tales problemas.

En cualquier caso, tanto en las amidas de MTPA como en las de MPA, la magnitud de los  $\Delta\delta^{SR}$  ( $\Delta\delta^{RS}$  en el caso del MPA) es menor que en el caso de la BPG (Figura 36), por

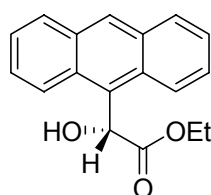
lo que, como se ha dicho en el apartado correspondiente, este último es el reactivo que se recomienda.<sup>52</sup>



**Figura 36.** Comparación de los valores de  $\Delta\delta$  (ppm) de las amidas de BPG ( $\Delta\delta^{RS}$ ), MTPA ( $\Delta\delta^{SR}$ ) y MPA ( $\Delta\delta^{RS}$ ). Los datos para las amidas de BPG aparecen en negrita y para las de MPA entre paréntesis.

## Ácidos carboxílicos quirales en $\alpha$

### $\alpha$ -(9-Antril)- $\alpha$ -hidroxiacetato de etilo (9-AHA)



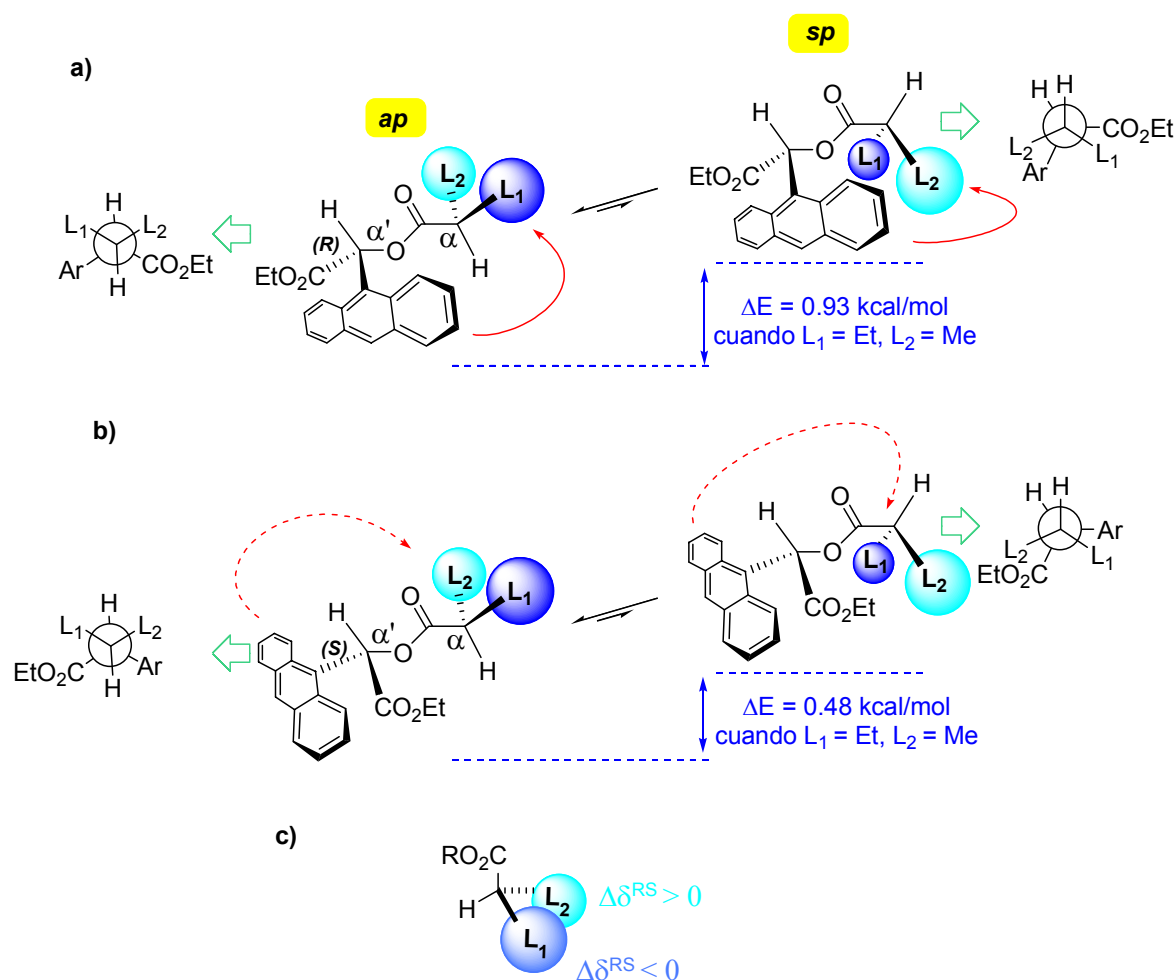
(*R*)-AHA (**15.4**)

Estudios teóricos y experimentales han demostrado que el  $\alpha$ -(9-antril)- $\alpha$ -hidroxiacetato de etilo (9-AHA) es el auxiliar más adecuado para determinar la

<sup>52</sup> El 9-AMA no es útil para determinar la configuración absoluta de aminas primarias quirales en  $\alpha$ , probablemente debido a la baja población del conformero apantallante o a una orientación no favorable del anillo.

configuración absoluta de ácidos carboxílicos<sup>32</sup> quirales en posición  $\alpha$ . Se han realizado cálculos de MM y AM1/PM3 para calcular las geometrías y estabilidades relativas de los conformeros de los ésteres de 9-AHA. Además, tanto los estudios de RMN dinámica, como los efectos apantallantes/desapantallantes del anillo aromático, han proporcionado evidencias experimentales que están de acuerdo con los resultados obtenidos en los cálculos teóricos.

Todos estos estudios establecen que la composición conformacional de cualquier éster de 9-AHA con un ácido carboxílico quiral en  $\alpha$  es como la representada en los apartados a) y b) de la Figura 37. Se trata de dos conformeros principales: el *ap*, mayoritario (con el hidrógeno  $H_\alpha$  del ácido y el carbonilo en disposición *antiperiplanar*) y el *sp*, minoritario ( $H_\alpha$  y carbonilo en disposición *sinperiplanar*), que constituyen el equilibrio conformacional.

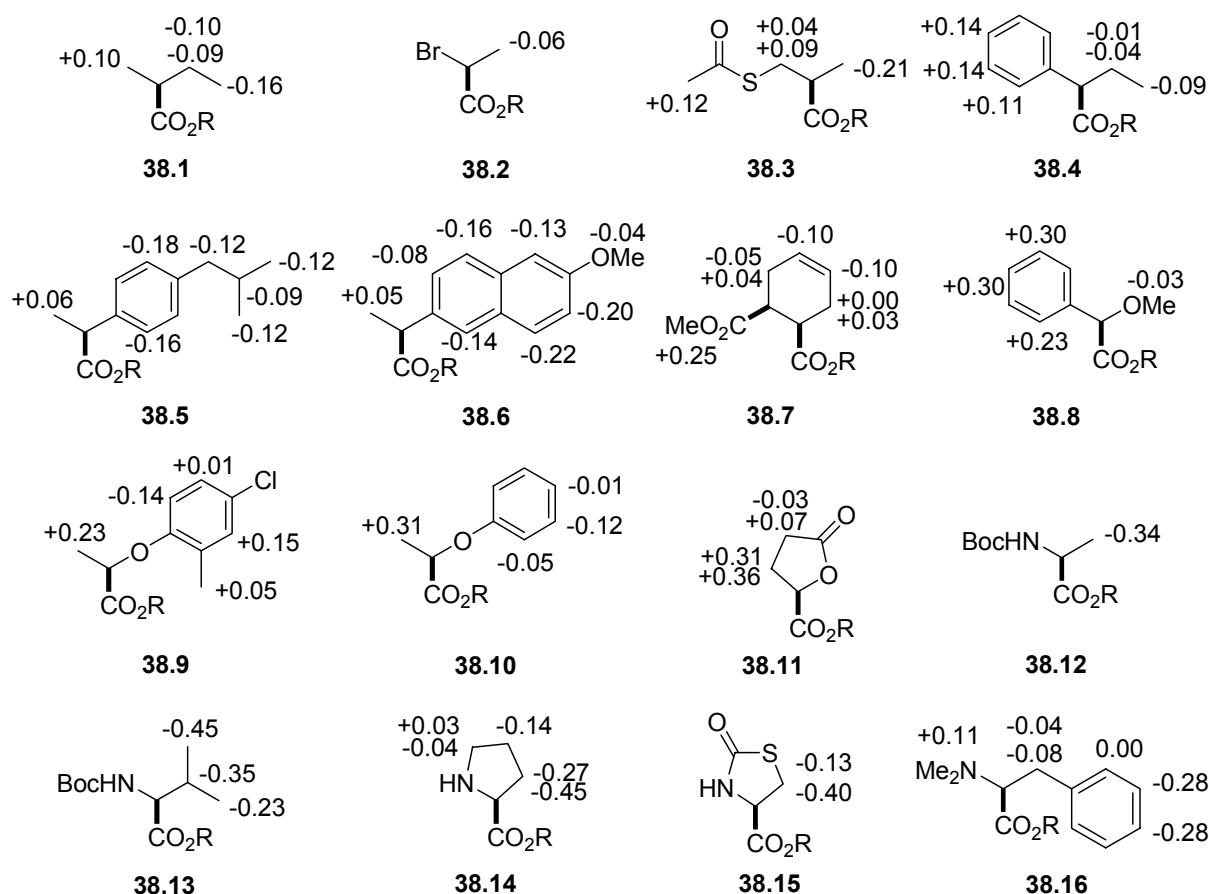


**Figura 37.** Equilibrio conformacional en los ésteres de (R)- y (S)-9-AHA (a, b) con un ácido carboxílico quiral en  $\alpha$ . c) Distribución de signos de los valores de  $\Delta\delta^{RS}$ .

En la Figura 37c, se muestra el modelo para llevar a cabo la asignación de la configuración de los ácidos quirales en posición  $\alpha$ , por comparación de los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de sus ésteres de (*R*)- y (*S*)-9-AHA.

Como siempre, la distribución de signos de  $\Delta\delta^{RS}$  se obtiene simplificando el equilibrio *ap/sp*, considerando que sólo el confórmero predominante (*ap*) es el revelante, por tanto, es el que se usa para establecer la localización espacial de los sustituyentes  $L_1$  y  $L_2$  a partir de sus signos de  $\Delta\delta^{RS}$ .

El análisis de los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de los ésteres de (*R*)- y (*S*)-9-AHA de un amplio número de ácidos carboxílicos de configuración absoluta conocida corroboró la validez del modelo propuesto (Figura 38).



**Figura 38.** Valores y signos de  $\Delta\delta^{RS}$  (ppm) obtenidos para los ésteres de 9-AHA de los compuestos **38.1-38.16**.

## Tioles quirales en posición $\alpha$

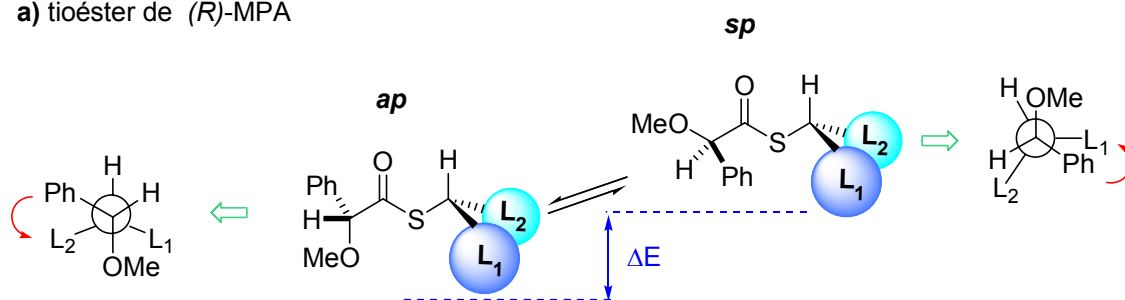
### Ácido $\alpha$ -metoxi- $\alpha$ -fenilacético (MPA)

El análisis de los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de los tioésteres de MPA de tioles quirales en posición  $\alpha$ , así como los cálculos teóricos realizados (DFT), nos muestra que su equilibrio conformacional está formado por dos confórmeros: el confórmero *sp* y el *ap*.

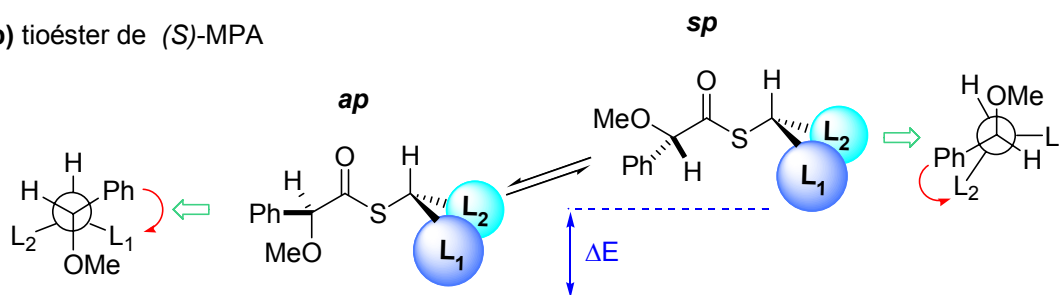
El más estable y representativo desde el punto de vista de RMN es el *ap*, por tanto, este es el que se utiliza como modelo simplificado para correlacionar los signos de  $\Delta\delta^{RS}$  con la configuración absoluta de los tioles (Figuras 39c y 39d).

Así, el sustituyente  $L_1$  estará más apantallado en el tioéster del (*S*)- que en el del (*R*)-MPA, presentando un  $\Delta\delta^{RS} > 0$ . Mientras que  $L_2$  se verá más apantallado en el tioéster del (*R*)- que en el del (*S*)-MPA, presentando, por tanto, un  $\Delta\delta^{RS} < 0$  (Figura 39).

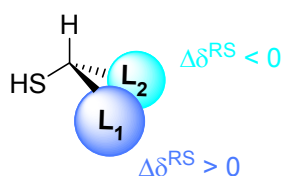
#### a) tioéster de (*R*)-MPA



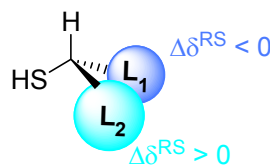
#### b) tioéster de (*S*)-MPA



#### c)

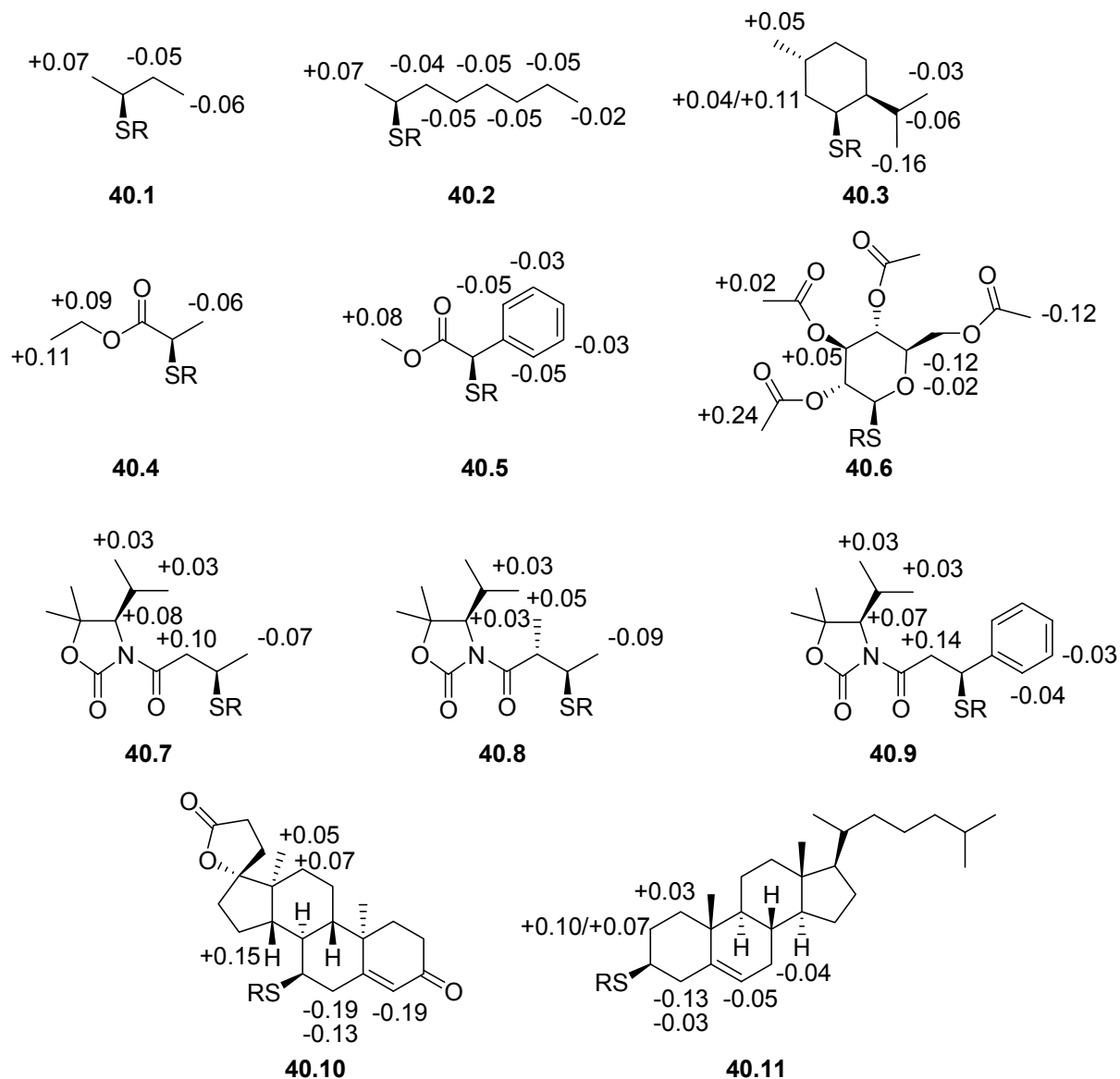


#### d)



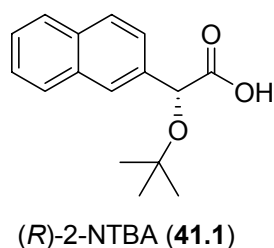
**Figura 39.** Equilibrios conformacionales en los tioésteres de MPA y distribuciones de signos de  $\Delta\delta^{RS}$ .

Esta tendencia es la que se ha observado en todos los tioles estudiados y que se muestran en la Figura 40.



**Figura 40.** Valores y signos de  $\Delta\delta^{RS}$  (ppm) obtenidos para los tioésteres de MPA.

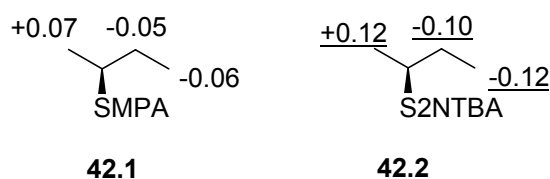
### $\alpha$ -*tert*-Butoxi- $\alpha$ -(2-naftil)acético (2-NTBA)



**Figura 41.** Estructura del ácido (R)- $\alpha$ -*tert*-butoxi- $\alpha$ -(2-naftil)acético (41.1).

A pesar de que el MPA permite determinar la configuración de un tiol con total garantía, se ha diseñado el ácido  $\alpha$ -*terc*-butoxi- $\alpha$ -(2-naftil)acético (2-NTBA, **41.1**) como un reactivo mucho más eficaz que el anterior. Consta de un anillo aromático (naftaleno) con un mayor efecto anisotrópico y de un grupo *terc*-butoxilo que le confiere al tioéster una mayor rigidez conformacional que hace que los valores de  $\Delta\delta^{RS}$  doblen en magnitud a los obtenidos con MPA (Figura 42).

Los conformeros predominantes en el equilibrio, así como el modelo de correlación entre la distribución de signos de  $\Delta\delta^{RS}$  y la configuración absoluta del tiol son iguales al caso del MPA.



**Figura 42.** Comparación de los valores de  $\Delta\delta^{RS}$  (ppm) obtenidos para los tioésteres de MPA (normal) y los de 2-NTBA (subrayado).

## Cianhidrinas derivadas de aldehídos

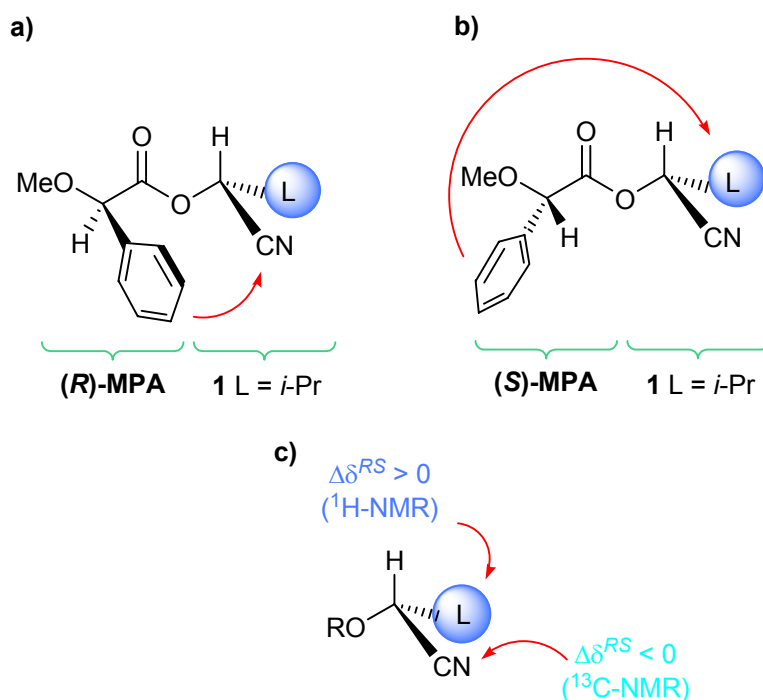
### Ácido $\alpha$ -metoxi- $\alpha$ -fenilacético (MPA)

El MPA es el reactivo que debemos utilizar en el caso de que el sustrato, cuya configuración queremos determinar, sea una cianhidrina derivada de un aldehído.<sup>35</sup>

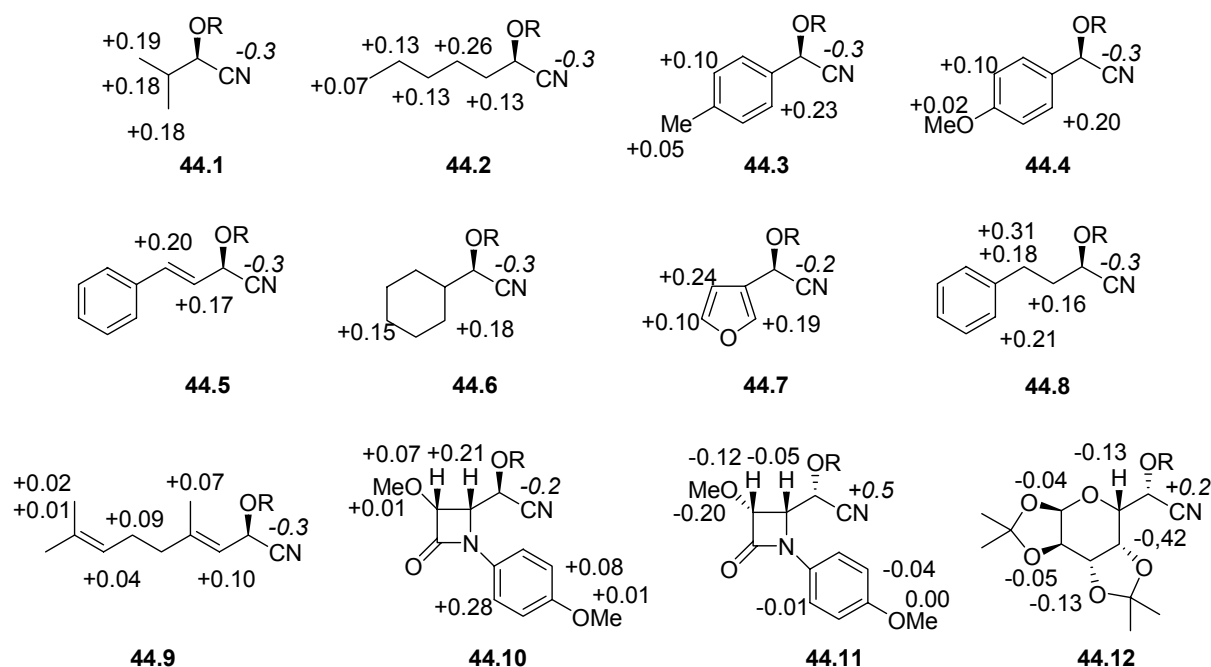
Los conformeros representativos (*sp*), los apantallamientos que se producen, así como la correlación entre la distribución de signos de  $\Delta\delta^{RS}$  para el grupo L ( $^1\text{H}-\Delta\delta^{RS}$ ) y el grupo CN ( $^{13}\text{C}-\Delta\delta^{RS}$ ) y la configuración absoluta se muestran en la Figura 43.

Se trata de un procedimiento que combina datos de diferencias de desplazamiento químico en los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  ( $^1\text{H}-\Delta\delta^{RS}$ ) y en los de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $^{13}\text{C}-\Delta\delta^{RS}$ ) para la asignación de la configuración.

La correlación entre los signos de  $\Delta\delta^{RS}$  y la configuración (Figura 43c) se cumple para todo un conjunto de cianhidrinas de amplia variedad estructural y de configuración absoluta conocida (Figura 44), lo que demuestra la utilidad y generalidad del método.



**Figura 43.** a) Confórmero representativo (*sp*) del éster de (*R*)-MPA de una cianhidrina derivada de un aldehído. b) *Idem* para el éster de (*S*)-MPA. c) Distribución de signos de  $\Delta\delta^{RS}$  para el grupo L ( $^1\text{H}-\Delta\delta^{RS}$ ) y el grupo CN ( $^{13}\text{C}-\Delta\delta^{RS}$ ).



**Figura 44.** Distribución de valores y signos de  $\Delta\delta^{RS}$  (ppm) obtenidos para los ésteres de MPA de las cianhidrias **44.1-44.13**. Los signos y valores de  $\Delta\delta^{RS}$  mostrados en cursiva son los obtenidos de los espectros de  $^{13}\text{C}$  para los grupos CN.



## Aplicación a compuestos polifuncionales

Como se puede deducir de lo expuesto hasta ahora, la asignación de la configuración absoluta de un compuesto monofuncional por comparación de los espectros de RMN de sus derivados con los enantiómeros (*R*)- y (*S*)- de un auxiliar quiral es un procedimiento perfectamente establecido.

Sin embargo, la aplicación de estos procedimientos de RMN a compuestos polifuncionales requiere un análisis con mucha más cautela que cuando se trata de sustratos monofuncionales.<sup>53</sup>

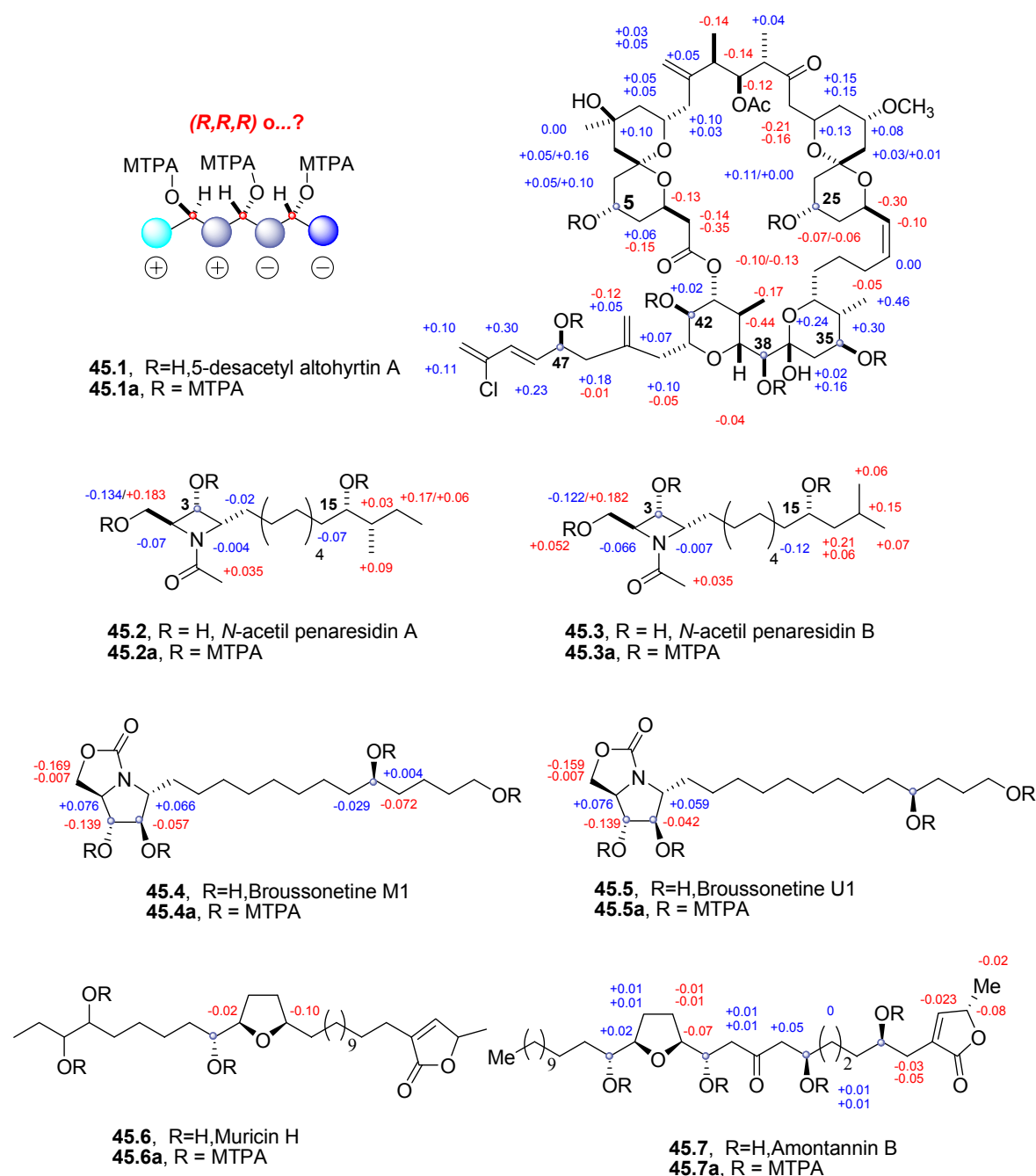
Esto se debe a que si, por ejemplo, un diol se esterifica con el (*R*)- y (*S*)- MPA, dará lugar a un *bis*-éster derivado de MPA que contiene no uno, sino dos anillos aromáticos, de tal manera que, la combinación de apantallamientos y desapantallamientos producidos por ambos fenilos dan lugar a distribuciones de signos de  $\Delta\delta^{RS}$  completamente diferentes a las obtenidas para los compuestos monofuncionales. Sería un error, por lo tanto, tratar de analizar un *bis*-MPA éster de un diol como si se tratase de dos ésteres de MPA de dos alcoholes secundarios aislados y conduciría a la asignación de una configuración completamente errónea.

Sin embargo, en la bibliografía podemos encontrar algunos ejemplos en los que se usa MTPA (**15.1**) para la asignación de polioles sin tener en cuenta estas consideraciones.<sup>53b,c;54</sup> El procedimiento consiste en la esterificación simultánea de todos los grupos hidroxilo del sustrato con los enantiómeros (*R*)- y (*S*)- del MTPA, y posterior comparación de los espectros de RMN de los perésteres de (*R*)- y (*S*)-MTPA resultantes. Desafortunadamente, en muchos casos, los valores de  $\Delta\delta^{SR}$  no presentan la alternancia de signo exigido para los hidrógenos de los sustituyentes L<sub>1</sub> y L<sub>2</sub>, sino que nos encontramos con varias situaciones conflictivas: mismo signo de  $\Delta\delta^{SR}$  para L<sub>1</sub> y L<sub>2</sub>, alternancia de signos dentro de un mismo sustituyente, o empleo únicamente de los valores de  $\Delta\delta^{SR}$  de un

<sup>53</sup> a) Seco, J.M.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 2781. b) Shi, G.; Gu, Z. M.; He, K.; Wood, K. V.; Zeng, L.; Ye, Q.; MacDougall, J. M.; McLaughlin, J. L. *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, *43*, 1281. c) Alali, F. Q.; Liu, X. X.; McLaughlin, J. L. *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 504.

<sup>54</sup> a) Kobayashi, J.; Shimbo, K.; Sato, M.; Shiro, M.; Tsuda, M. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2805. b) Jansen, R.; Kunze, B.; Reichenbach, H.; Hofle, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 913. c) Takada, N.; Suenaga, K.; Zheng, S.; Cheng, H.; Uemura, D. *Chem. Lett.* **1999**, 1025. d) Tsuda, M.; Endo, T.; Kobayashi, J. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 14565. e) Yamada, K.; Ueda, K.; Uemura, D. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6309. f) Tanahashi, T.; Takenaka, Y.; Nagakura, N.; Nishi, T. *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 1311. g) Harrigan, G. G.; Luesch, H.; Yoshida, W. Y.; Moore, R. E.; Nagle, D. G.; Biggs, J.; Park, P. U.; Paul, V. *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 464.

solo sustituyente; siendo imposible asignar la configuración absoluta sólo en base a estos datos<sup>53a,55</sup> (Figura 45).



**Figura 45.** Valores y signos de  $\Delta\delta^{SR}$  (ppm) para los derivados de MTPA de los compuestos **45.1-45.7**.

<sup>55</sup> a) Kobayashi, J.; Tsuda, M.; Cheng, J.; Ishibashi, M.; Takikawa, H.; Mori, K.; *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6775. b) Tomoda, H.; Nishida, H.; Kim, Y. K.; Obata, R.; Sunazuka, T.; Omura, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 12097. c) Sinz, A.; Matusch, R.; Kämpchen, T.; Fiedler, W.; Schmidt, J.; Santisuk, T.; Wangcharoentrakul, S.; Chaichana, S.; Reutrakul, V. *Helv. Chim. Acta.* **1998**, 81, 1608. d) Shimada, H.; Nishioka, S.; Singh, S.; Sahai, M.; Fujimoto, Y. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 3961. e) Kobayashi, M.; Aoki, S.; Kitagawa, I. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 1243. f) Duret, P.; Waechter, A.; Figadère, B.; Hocquemiller, R.; Cavé, A. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 4717. g) Alali, F.; Zeng, L.; Zhang, Y.; Ye, Q.; Hopp, D. C.; Schewedler, J. T.; McLaughlin, J. L. *Bioorg. Med. Chem.* **1997**, 5, 549. h) Jiang, Z.; Yu, D.-Q. *J. Nat. Prod.* **1997**, 60, 122.

Pero todavía es más importante el hecho de que, incluso en aquellos casos en los que se observan signos de  $\Delta\delta^{SR}$  distintos para los dos sustituyentes, la configuración absoluta se asigna por interpretación de los valores de  $\Delta\delta^{SR}$  tratados como si todos los auxiliares presentes en el peréster de MTPA estuvieran completamente aislados unos de otros.<sup>53b,c</sup> Esta interpretación de los datos experimentales no tiene en cuenta la existencia de los efectos apantallantes y desapantallantes transmitidos a través del espacio y que son debidos a la acción combinada de todos los auxiliares presentes, por lo que dejan sin validez este análisis de los datos de RMN, así como la asignación de la configuración.

La interpretación de los valores y signos de  $\Delta\delta$  debe de tener en cuenta el hecho de que cada unidad de auxiliar que se introduce en el sustrato (por ejemplo, dos en el caso de los *bis*-ésteres de un diol), produce apantallamientos y desapantallamientos no sólo en los hidrógenos que están más próximos al centro quiral, sino también en los sustituyentes de los otros carbonos asimétricos.<sup>53a</sup> Por tanto, los valores de  $\Delta\delta^{SR}$  obtenidos experimentalmente para un hidrógeno determinado son el resultado de la combinación de los efectos apantallantes/desapantallantes producidos por todos los auxiliares presentes en la molécula<sup>53a</sup> y, por consiguiente, los modelos desarrollados para alcoholes no pueden ser aplicados directamente a polialcoholes.

Para cualquier otro sustrato polifuncional debe hacerse el mismo razonamiento.

### **Determinación de la configuración absoluta de dioles quirales con los dos hidroxilos en centros quirales**

En el caso de un diol, triol o, más generalmente, un polialcohol que contenga varios grupos hidroxilos unidos directamente a carbonos asimétricos, debería ser posible poder determinar la configuración absoluta de cada uno de ellos aplicando el método de alcoholes secundarios a cada hidroxilo por separado, ya que de esta manera sólo habría una unidad de auxiliar presente al mismo tiempo. Esto implicaría que los demás hidroxilos estuviesen libres o protegidos (con protección previa a la determinación por RMN).<sup>56</sup>

Obviamente, este es un proceso largo y bastante tedioso desde el punto de vista experimental, ya que los centros asimétricos se estudian por separado, uno por uno. Por ello, la búsqueda de métodos en los que fuera posible determinar la configuración absoluta

<sup>56</sup> a) González, M. C.; Lavaud, C.; Gallardo, T.; Zafra-Polo, M. C.; Cortes, D. *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 6079.  
b) Gu, Z.; Zeng, J.; Fang, X. P.; Colman, T.; Huo, M.; McLaughlin, J. L.; *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5162.

de todos los centros simultáneamente, por introducción en un único paso de los auxiliares en todos los grupos hidroxilos, se convirtió durante estos últimos años en nuestro grupo de investigación, en un ambicioso objetivo.

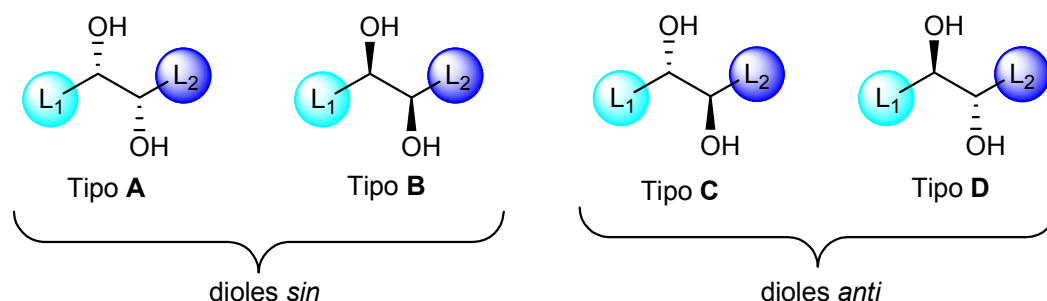
## 1,2-Dioles secundario/secundario

Recientemente,<sup>36</sup> en nuestro grupo de investigación se ha demostrado que existe una correlación entre la configuración absoluta de los dos carbonos asimétricos de un diol y los espectros de RMN de sus *bis*-(*R*)- y *bis*-(*S*)-ésteres derivados del auxiliar quiral (MPA, 9-AMA y MTPA).

Esta correlación, convenientemente expresada mediante los signos de los parámetros de  $\Delta\delta^{RS}$  para los diferentes sustituyentes del *bis*-éster, se puede usar para determinar la configuración absoluta de los dos centros asimétricos del diol simultáneamente, ya que los valores de  $\Delta\delta^{RS}$  se interpretan como el resultado de la combinación de los efectos anisotrópicos de los dos auxiliares presentes en el compuesto. De este modo, las operaciones de protección/desprotección no son necesarias<sup>56</sup> ya que los dos grupos hidroxilo se derivatizan a la vez.

La asignación se consigue preparando los *bis*-ésteres del diol con los enantiómeros del auxiliar quiral y posterior comparación de sus correspondientes espectros de RMN de  $^1\text{H}$ .

En el caso de los dioles que nos ocupan en este apartado, 1,2-dioles con dos hidroxilos secundarios, nos encontramos con la posibilidad de que existan cuatro estereoisómeros diferentes. Para simplificar el estudio de estos compuestos, se les llama Tipo A-D, tal y como se indica en la Figura 46.



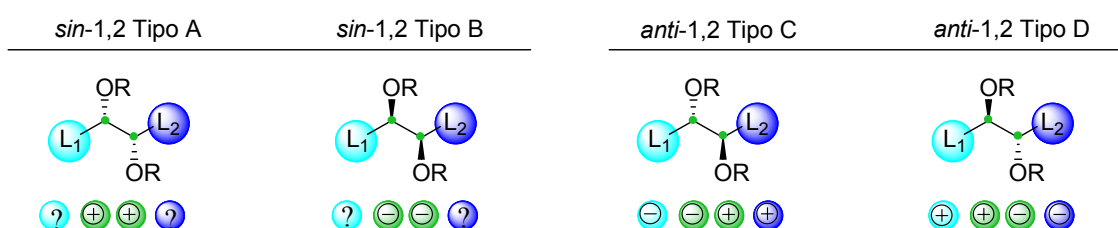
**Figura 46.** Estereoquímicas posibles para 1,2-dioles con dos hidroxilos secundarios.

Los auxiliares utilizados son MPA (15.2), 9-AMA (15.3) y MTPA (15.1) (Figura 15).

Los cálculos teóricos [de efectos de apantallamiento, semiempíricos (AM1), *ab Initio* (HF), teoría del funcional de la densidad (B3LYP), “Onsager”), el estudio de las constantes de acoplamiento y los experimentos de RMN y CD llevados a cabo<sup>36</sup> proporcionaron la información necesaria sobre las características conformacionales de este tipo de dioles, así como sobre la disposición espacial de los auxiliares quirales y los sustituyentes del sustrato, demostrando que cada uno de los cuatro estereoisómeros posibles (A-D) de un diol con dos centros asimétricos tiene una distribución específica y característica de los signos de  $\Delta\delta^{RS}$  (Figura 47).

En este caso, hay que destacar que no sólo se utilizan los datos correspondientes a los sustituyentes  $L_1$  y  $L_2$ , sino que también se utilizan los de los hidrógenos en posición  $\alpha$  a los dos hidroxilos. Por lo tanto, es posible asignar la configuración de un diol sin necesidad de proteger selectivamente cada hidroxilo, analizando los espectros de RMN de los *bis*-derivados preparados a partir de MTPA, 9-AMA o MPA.

#### Distribución de signos de los valores de $\Delta\delta^{RS}$ (AMAAs) y $\Delta\delta^{SR}$ (MTPA)



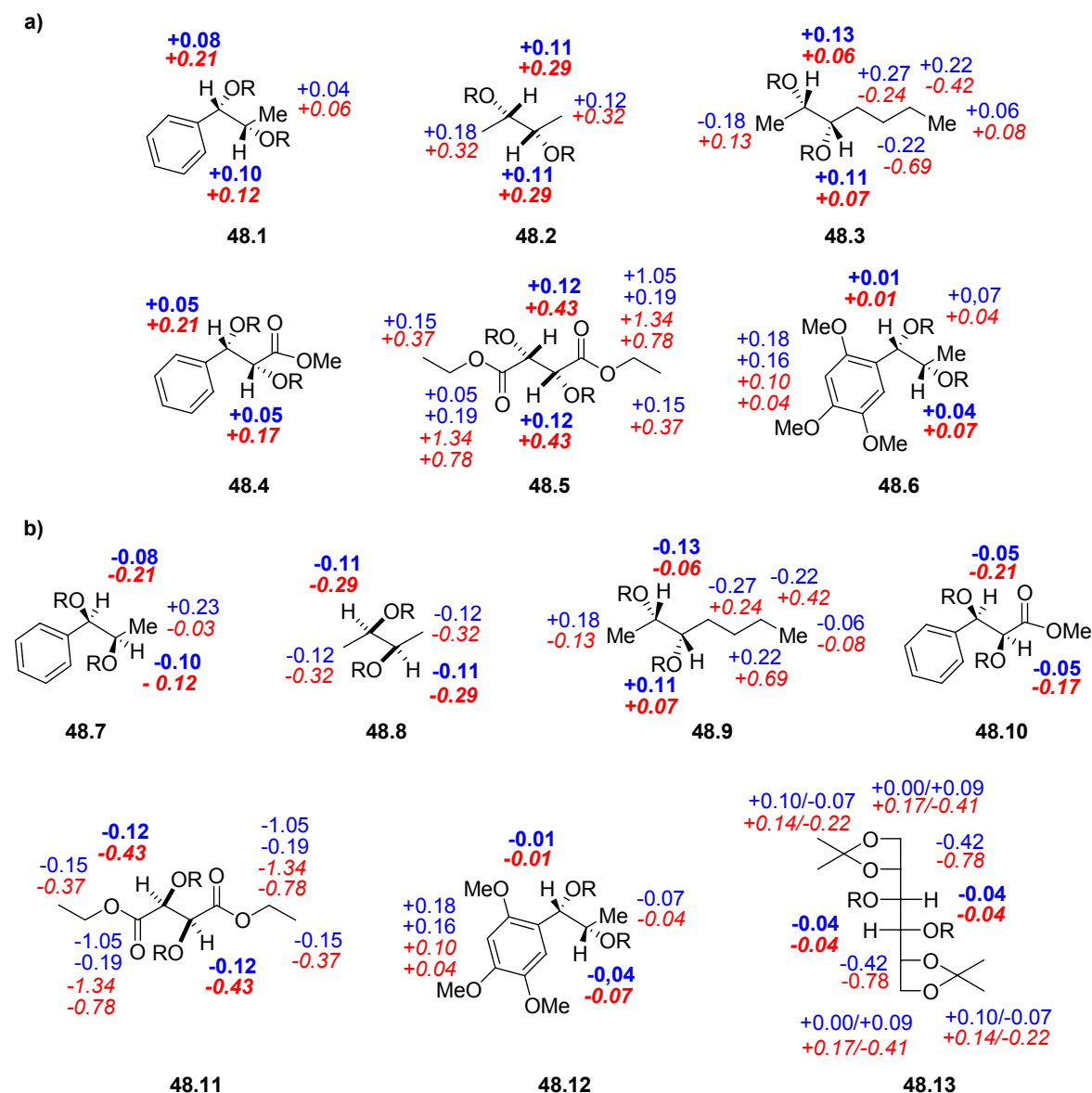
**Figura 47.** Distribución de los signos de  $\Delta\delta^{RS}$  (y  $\Delta\delta^{SR}$ ) para las cuatro posibles configuraciones de un 1,2-diol.

Los pasos a seguir para realizar la asignación de la configuración de un diol son muy sencillos:

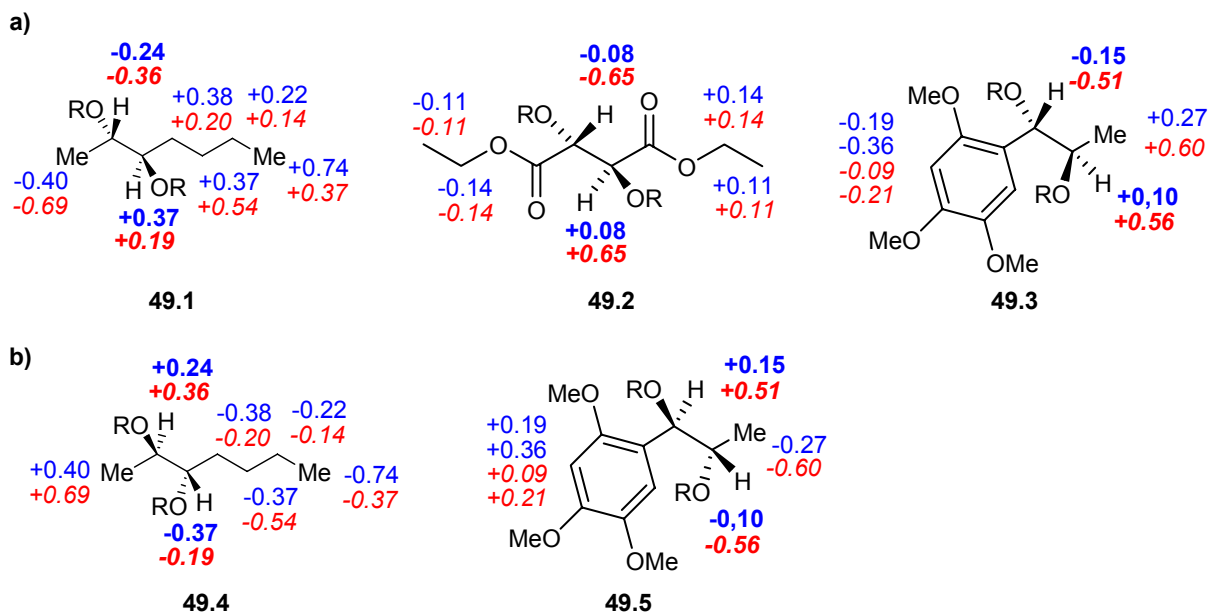
- Preparar separadamente los *bis*-(*R*) y *bis*-(*S*)-ésteres de un diol de configuración desconocida con los dos enantiómeros (*R*)- y (*S*)- del auxiliar quiral.
- Comparar los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de esos dos *bis*-ésteres.
- Medir los  $\Delta\delta^{RS}$  ( $\Delta\delta^{SR}$  en el caso del MTPA) para cada uno de los sustituyentes; y, por último,
- Comparar los signos de los  $\Delta\delta^{RS}$  con los mostrados en el modelo gráfico de la Figura 47 para determinar cuál es la configuración del diol objeto de estudio.

La simplicidad y utilidad del método quedan demostrados por el hecho de que los dos espectros de RMN son fáciles de obtener y luego, mediante una sencilla operación, se asigna la configuración de los dos carbonos asimétricos del diol.

La capacidad y fiabilidad del método para determinar la configuración absoluta de este tipo de compuestos está reforzada por su validación con un gran número de sustratos de configuración absoluta conocida (Figuras 48 y 49), así como por exhaustivos análisis conformacionales realizados.



**Figura 48.** a) Valores y signos de  $\Delta\delta^{RS}$  (ppm) para los *bis*-MPA ésteres (azul) y *bis*-9-AMA ésteres (rojo y cursiva) de los *sin*-1,2-dioles **48.1-48.6** Tipo A. b) *Idem* para los *sin*-1,2-dioles **48.7-48.13** Tipo B.

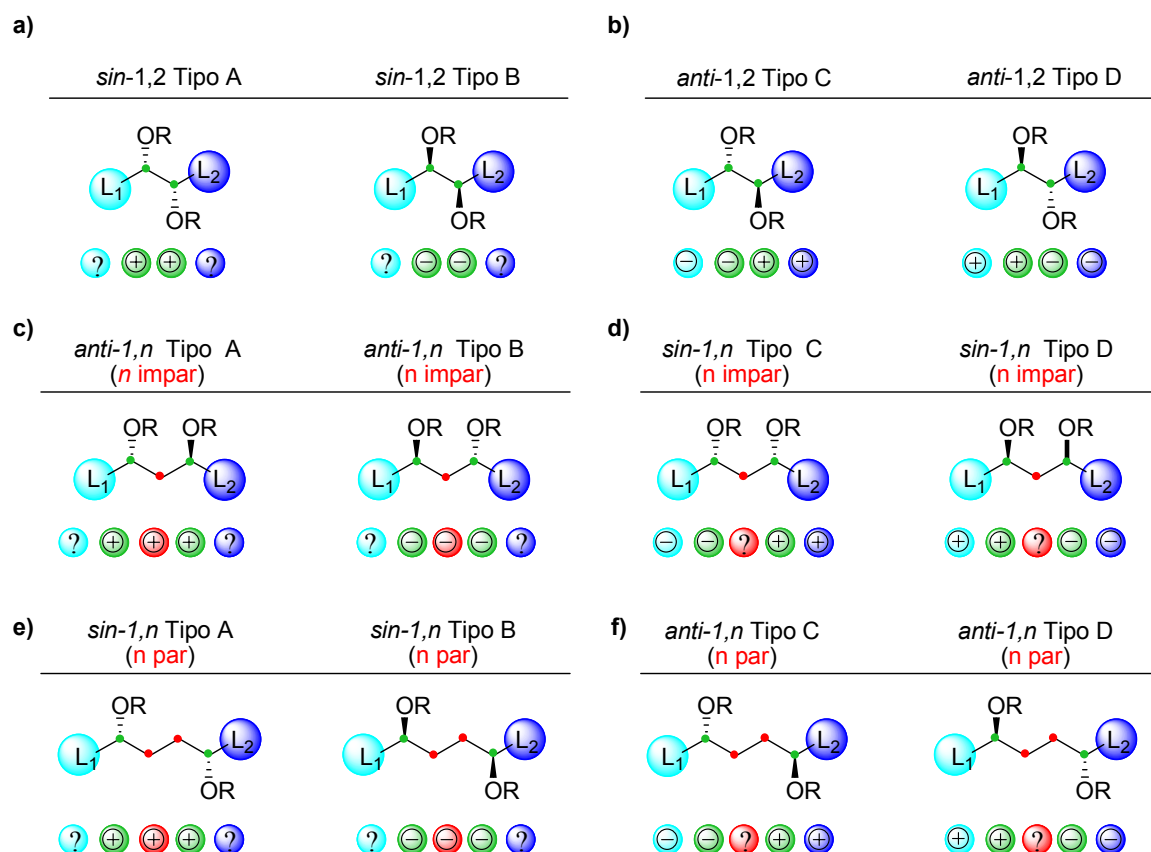


**Figura 49.** a) Valores y signos de  $\Delta\delta^{RS}$  (ppm) para los *bis*-MPA ésteres (azul) y *bis*-9-AMA ésteres (rojo y cursiva) de los *anti*-1,2-dioles **49.1-49.3** Tipo C. b) *Idem* para los *anti*-1,2-dioles **49.4** y **49.5** Tipo D.

### 1,*n*-Dioles (*n* > 2)

Un caso más general, y que también ha sido estudiado,<sup>36</sup> es aquel en el que los dos hidroxilos están separados por uno o más átomos de carbono, es decir, 1,*n*-dioles lineales en donde *n* > 2. Las distribuciones de signos de  $\Delta\delta^{RS}$  encontradas para los correspondientes *bis*-derivados son características para cada configuración y se muestran en la Figura 50.

Distribución de signos:  $\Delta\delta^{RS}$  (AMAAs) y  $\Delta\delta^{SR}$  (MTPA)

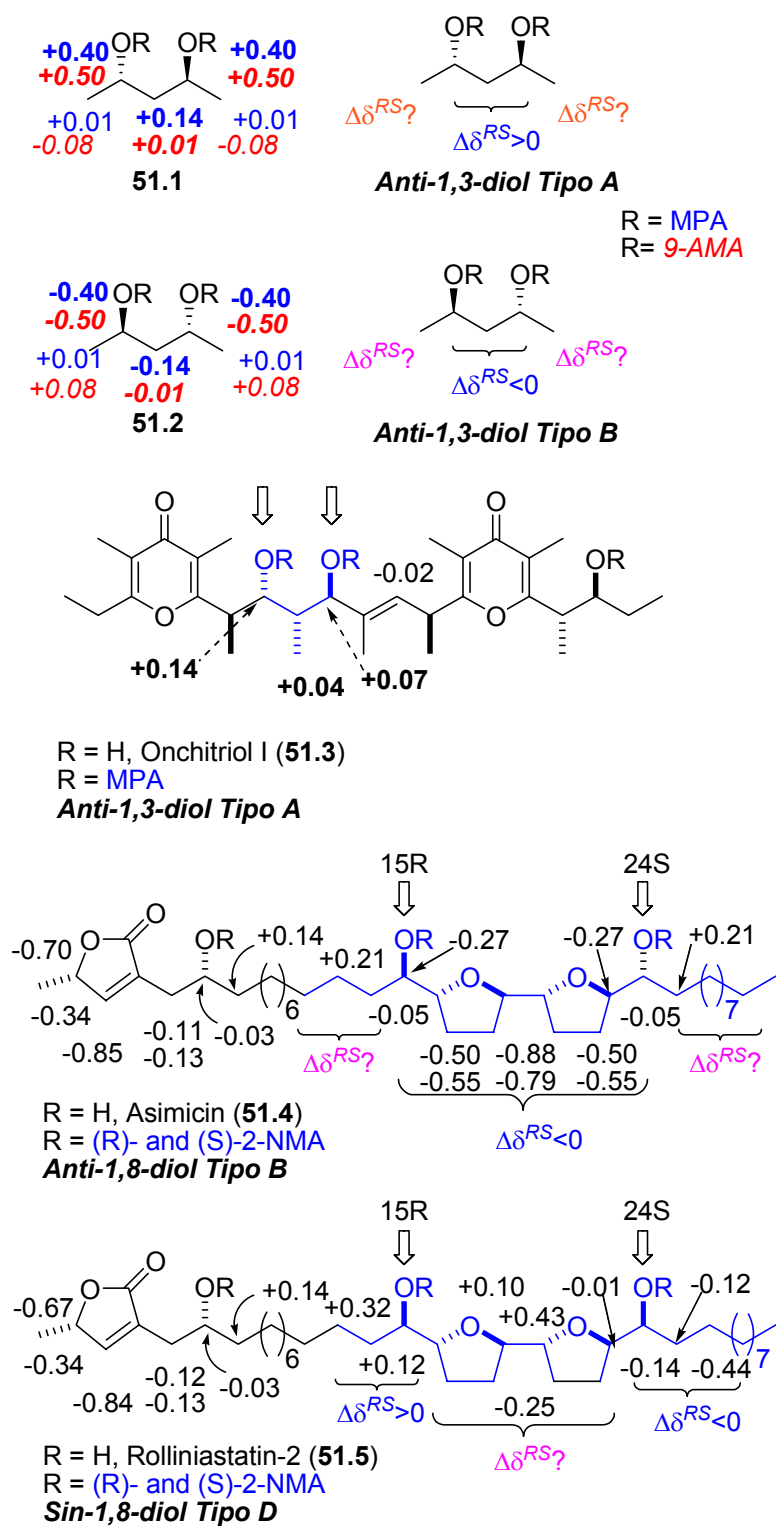


**Figura 50.** Distribución de los signos de  $\Delta\delta^{RS}$  (y  $\Delta\delta^{SR}$ ) y equivalencias conformacionales para los *bis*-AMAA y los *bis*-MTPA ésteres de un 1,*n*-diol.

Las confirmaciones experimentales de estas predicciones se han obtenido de los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de los *bis*-AMAA ésteres de varios 1,*n*-dioles de configuración absoluta conocida (Figura 51).

El procedimiento experimental para abordar la asignación de estos sustratos es el mismo que el descrito para 1,2-dioles secundario/secundario: preparación de los correspondientes *bis*-derivados, análisis de sus espectros de RMN, cálculo de las diferencias de desplazamiento químico y asignación de la configuración por comparación con las distribuciones de signos de  $\Delta\delta^{RS}$  mostradas en la Figura 50.





**Figura 51.** Valores y signos de  $\Delta\delta^{RS}$  (ppm) para los *bis*-MPA ésteres (azul) y *bis*-9-AMA ésteres (rojo y cursiva) de los 1,*n*-dioles **51.1-51.5**.

## Determinación de la configuración absoluta de 1,2-dioles quirales en $\beta$

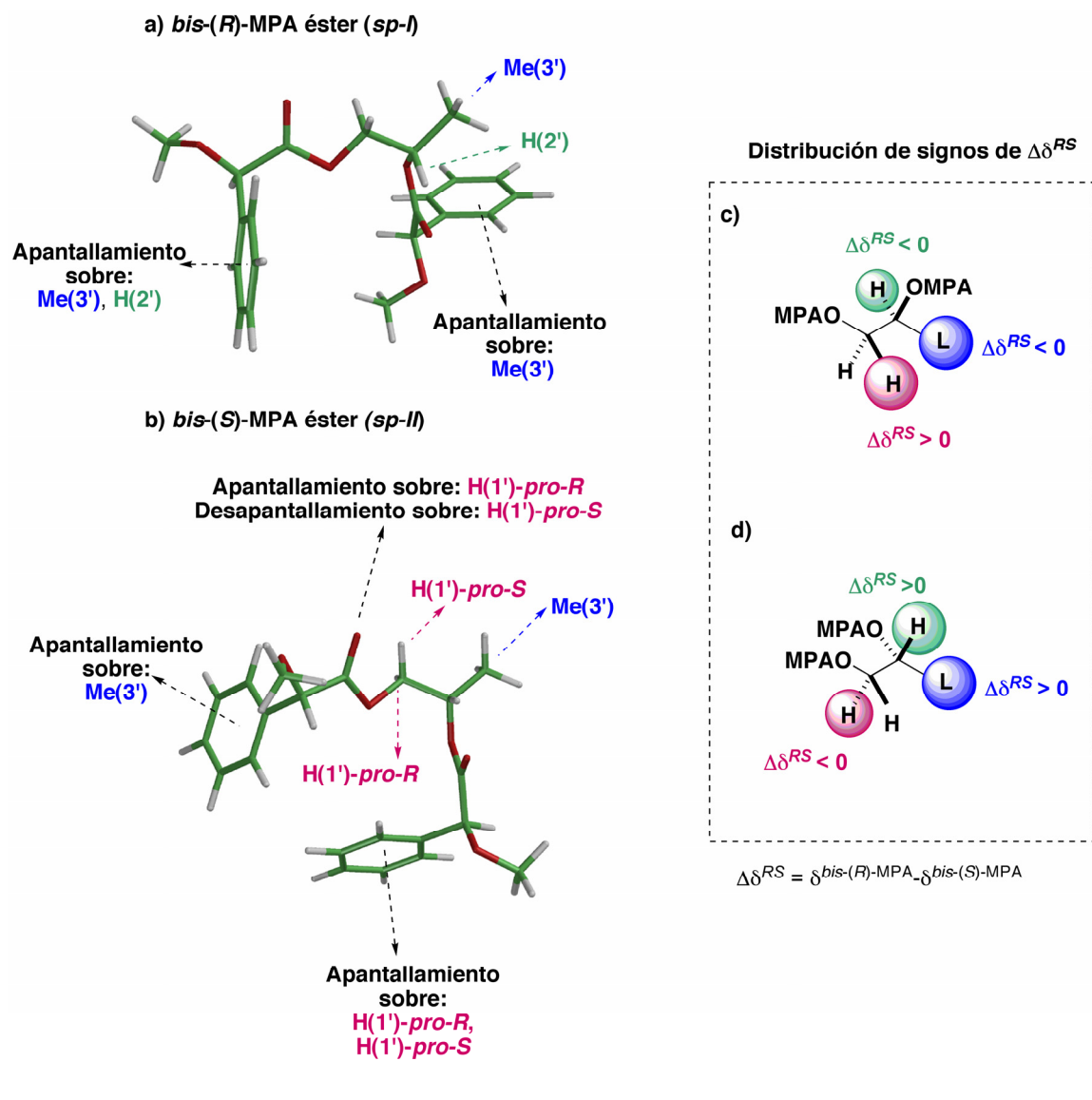
Una particular e interesante clase de dioles es aquella formada por los 1,2-dioles quirales en  $\beta$ , es decir, dioles que constan de un alcohol secundario quiral y un grupo hidroxilo primario.

La asignación de su configuración absoluta por comparación de los espectros de RNM de sus correspondientes *bis*-(*R*)- y *bis*-(*S*)-MPA derivados es posible teniendo en cuenta la acción combinada de los efectos apantallantes/desapantallantes de los dos auxiliares presentes, de manera similar a lo que ocurría en el caso de los dioles con dos centros secundarios.<sup>36</sup>

Después de numerosos estudios<sup>37</sup> sobre la contribución apantallante/desapantallante de cada unidad de MPA, exhaustivos análisis conformacionales: estudios de CD, cálculos de energía [semiempíricos (AM1), *ab initio* (HF), cálculos DFT (B3LYP)], experimentos a baja temperatura, etc., en nuestro grupo de investigación se ha demostrado que los espectros de RMN de los *bis*-MPA ésteres de 1,2-dioles pueden ser interpretados completamente en base a su composición conformacional y que, efectivamente, existe una correlación entre los signos de  $\Delta\delta^{RS}$  y la configuración absoluta del diol.<sup>37</sup>

Así, se ha demostrado que en el *bis*-éster de (*R*)-MPA del (*S*)-1,2-propanodiol (Figura 52a), el Me(3') está apantallado por las dos unidades de MPA, mientras que en el derivado *bis*-éster de (*S*)-MPA (Figura 52b), el Me(3') está apantallado sólo por la unidad de MPA unido al hidroxilo primario. Por tanto, el Me(3') está más apantallado en el *bis*-éster de (*R*)-MPA que en el del (*S*)-MPA, por lo que su signo de  $\Delta\delta^{RS}$  será negativo (Figura 52c).

El hidrógeno H(2') no se ve afectado en el *bis*-éster de (*S*)-MPA, mientras que en el *bis*-éster de (*R*)-MPA está apantallado por el MPA unido al alcohol primario. Esto produce un valor de  $\Delta\delta^{RS}$  negativo para este hidrógeno (Figura 52c).



**Figura 52.** Grupos apantallados y desapantallados en los *bis*-(*R*)- y *bis*-(*S*)-MPA ésteres del (*S*)-1,2-propanodiol (a,b). Distribución de los signos de  $\Delta\delta^{RS}$  para los *bis*-ésteres de MPA de 1,2-dioles quirales en  $\beta$  (c,d).

Los dos hidrógenos del metileno [ $\text{CH}_2(1')$ ] no se ven afectados en el *bis*-éster derivado de (*R*)-MPA, pero sí en el del (*S*)-MPA, en el que ambos están apantallados por el MPA unido al alcohol secundario y están afectados también por el carbonilo unido al hidroxilo primario. Este grupo desapantalla al  $\text{H}(1')\text{-pro-S}$  y apantalla al  $\text{H}(1')\text{-pro-R}$  (Figura 52b), de tal manera que, el  $\text{H}(1')\text{-pro-R}$  está mucho más apantallado en el *bis*-éster de (*S*)-MPA que en el del (*R*)-MPA, dando lugar a un valor grande y positivo de  $\Delta\delta^{RS}$ . Mientras que el  $\text{H}(1')\text{-pro-S}$  resultará apantallado o desapantallado, dependiendo de cual

sea el balance final entre los efectos contrarios producidos por el fenilo del MPA sobre el alcohol secundario y el carbonilo del otro MPA. De dicho balance, dependerá el signo de su  $\Delta\delta^{RS}$ , lo que impide que pueda hacerse una predicción de su signo.

Todo esto hace que el hidrógeno del metileno con el menor valor de  $\Delta\delta^{RS}$  no pueda utilizarse como señal diagnóstica.

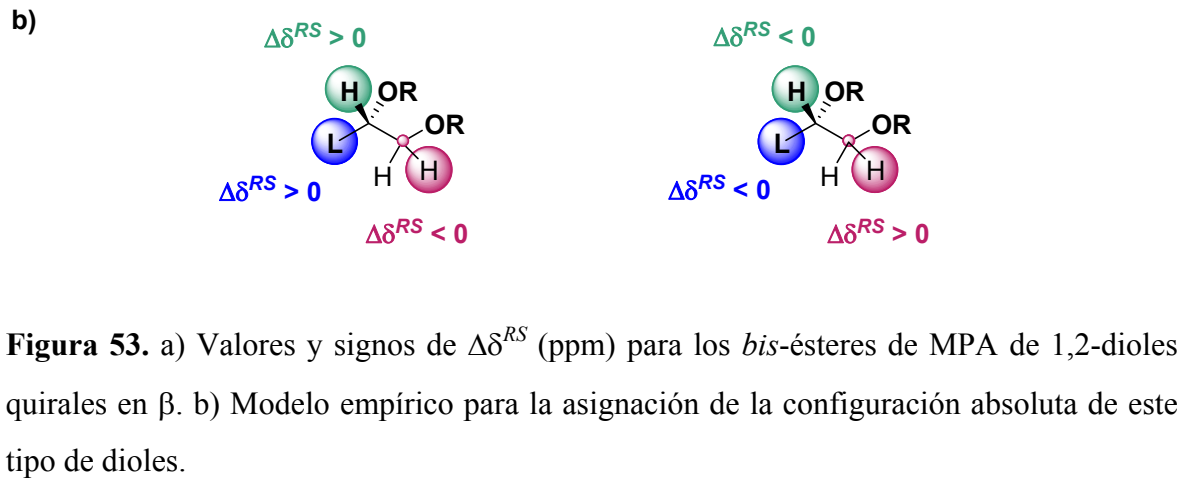
La distribución de signos de  $\Delta\delta^{RS}$  para cada configuración es la que se muestra en las Figuras 52c y 52d. Es aplicable a la serie de dioles de configuración absoluta conocida mostrados en la Figura 53 (**53.1-53.11**) y puede ser usada para asignar la configuración absoluta de cualquier otro 1,2-diol quiral en  $\beta$ .

El procedimiento para la asignación es bastante simple y requiere los siguientes pasos:

a) Preparación de los *bis*-ésteres de (*R*)- y (*S*)-MPA del diol, registro de sus espectros de RMN de  $^1\text{H}$ , comparación de los mismos, cálculo de los signos y valores de  $\Delta\delta^{RS}$  para las señales de L, H(2') y  $\text{CH}_2(1')$  y, por último, comparación con aquellos de la Figura 52.

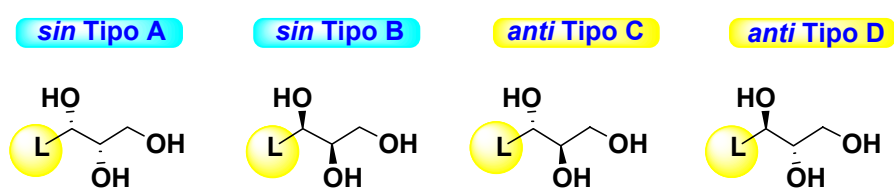
b) Si el sustituyente L y el hidrógeno H(2') presentan un valor negativo de  $\Delta\delta^{RS}$ , y el hidrógeno metilénico de diagnóstico (el de mayor  $\Delta\delta^{RS}$ ) lo presenta positivo, la configuración del diol es la que se muestra en la Figura 52c.

c) Si el sustituyente L y el hidrógeno H(2') presentan un  $\Delta\delta^{RS}$  positivo, y el hidrógeno metilénico de diagnóstico (el de mayor  $\Delta\delta^{RS}$ ) negativo, la configuración del diol es la que se muestra en la Figura 52d.



## Determinación de la configuración absoluta de 1,2,3-trioles quirales en $\beta$ y $\gamma$

Los compuestos polifuncionales estudiados más recientemente en nuestro grupo de investigación son los fragmentos estructurales representados por 1,2,3-trioles<sup>38</sup> con dos grupos hidroxilo secundarios [C(2')/C(3')] y uno primario [C(1')], por lo que estos fragmentos podrán presentarse en forma de cuatro estereoisómeros posibles: *sin* Tipo A, *sin* Tipo B, *anti* Tipo C y *anti* Tipo D (Figura 54).

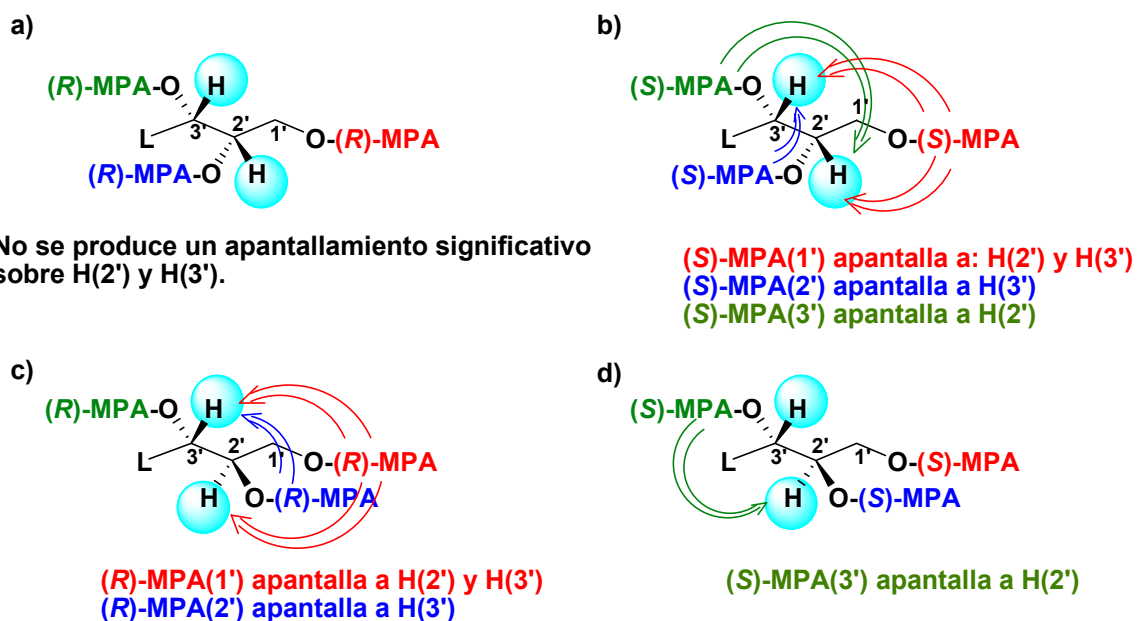


**Figura 54.** Estereoquímicas posibles para 1,2,3-trioles con dos centros secundarios en  $\beta$  y  $\gamma$ .

Se han encontrado evidencias experimentales<sup>38</sup> que demuestran que la configuración absoluta de 1,2,3-trioles con dos centros secundarios puede ser determinada de una manera sencilla por comparación de los espectros de RMN de sus correspondientes *tris*-(*R*)- y *tris*-(*S*)-ésteres derivados de MPA, preparados fácilmente en “one pot” mediante el procedimiento estándar de reacción<sup>57</sup> entre el auxiliar y el sustrato (en este caso, triol).

Estudios teóricos y experimentales [cálculos teóricos de minimización de energía por métodos semiempíricos (AM1), DFT (B3LYP), RMN dinámica y a baja temperatura, CD] de los *tris*-(*R*)- y *tris*-(*S*)-MPA ésteres de *sin* y *anti* trioles muestran que los desplazamientos químicos de H(2') y H(3') resultan de la acción combinada de los apantallamientos de los tres auxiliares.

<sup>57</sup> El procedimiento estándar es similar al procedimiento general de derivatización de los aminoalcoholes descrito en la página 267.



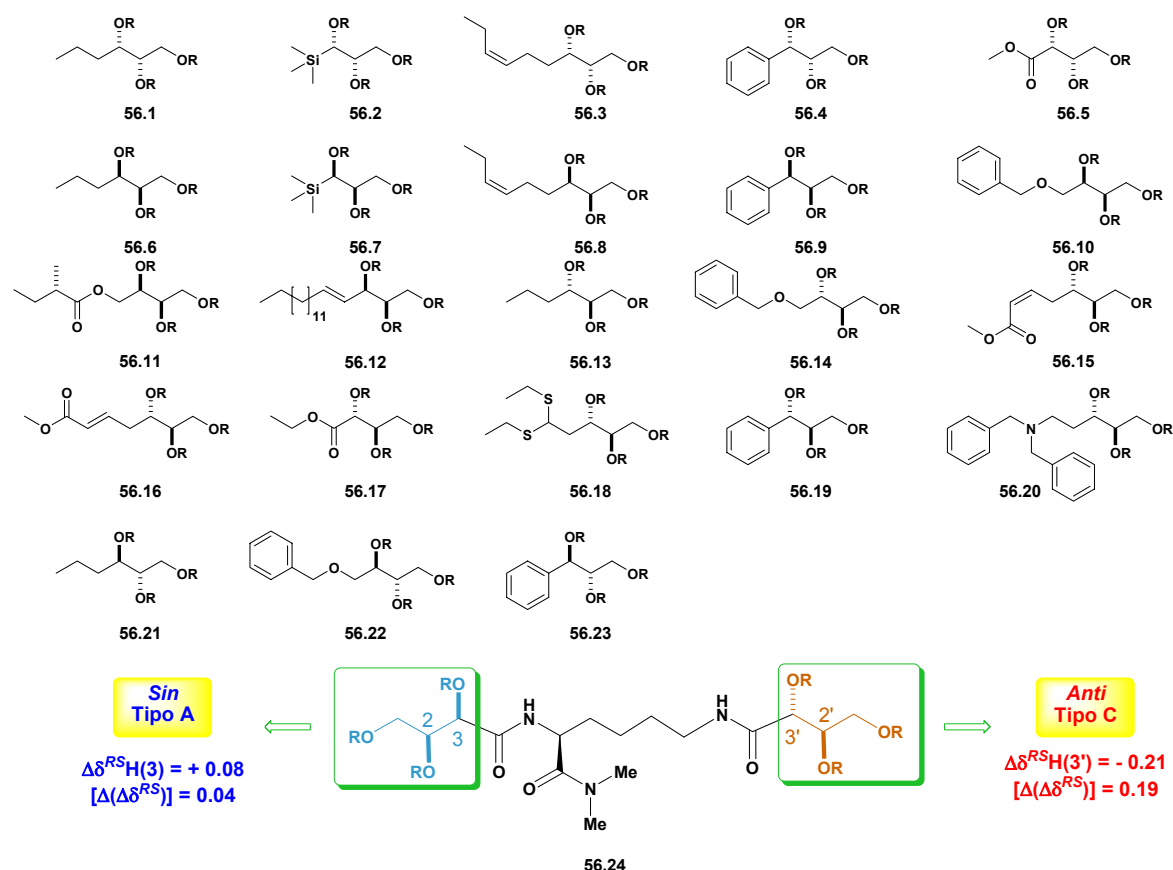
**Figura 55.** a) Principales apantallamientos en el *tris*-éster derivado de (*R*)-MPA de un triol *sin* Tipo A. c) *Idem* para un triol *anti* Tipo C. b) Principales apantallamientos en el *tris*-éster derivado de (*S*)-MPA de un triol *sin* Tipo A. d) *Idem* para un triol *anti* Tipo C.

Como se puede apreciar en la Figura 55, existen cuatro situaciones de anisotropía claramente distintas, una para cada estereoquímica. Esto permite proponer una estrategia para distinguir las cuatro estereoquímicas posibles, utilizando dos parámetros distintos de RMN relacionados con H(2') y H(3'), tal como se describe a continuación:

- El signo de  $\Delta\delta^{RS}$  para H(3') es un parámetro clave en el diagnóstico<sup>58</sup> y reduce las posibilidades configuracionales de un triol a sólo dos de los cuatro posibles estereoisómeros. Así, si el  $\Delta\delta^{RS}$  de H(3') es positivo, la estereoquímica del triol es o *sin* Tipo A o *anti* Tipo D; mientras que si es negativo, la configuración del triol será *sin* Tipo B o *anti* Tipo C.

La validez de estas predicciones se demostró experimentalmente a través de los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de los ésteres *tris*-(*R*)- y *tris*-(*S*)-MPA derivados de los trioles **56.1-56.24** de configuración absoluta conocida (Figuras 56 y 57a).

<sup>58</sup> Los estudios muestran que no es aconsejable utilizar H(2') como señal diagnóstica porque presenta limitaciones.



**Figura 56.** Serie de trioles estudiados: *sin* Tipo A (56.1-56.5 y 56.24); *sin* Tipo B (56.6-56.12); *anti* Tipo C (56.13-56.20 y 56.24); *anti* Tipo D (56.21-56.23). Valores y signos de  $\Delta\delta^{RS}$  (ppm) y  $|\Delta(\Delta\delta^{RS})|$  para el *bis*-triol 56.24.

- Un nuevo parámetro<sup>59</sup> de RMN [ $\Delta(\Delta\delta^{RS})$ ] que compara los apantallamientos experimentados por H(2') y H(3'), permite realizar una efectiva discriminación entre los pares: *sin* A/*anti* D y *sin* B/*anti* C; permitiendo, por tanto, establecer una correlación clara entre el espectro de RMN y la estereoquímica absoluta.

Este parámetro surge del análisis detallado de los efectos causados por las tres unidades de MPA en las series *sin* y *anti*. Al hacerlo, se pueden ver dos situaciones claramente diferentes que se resumen a continuación:

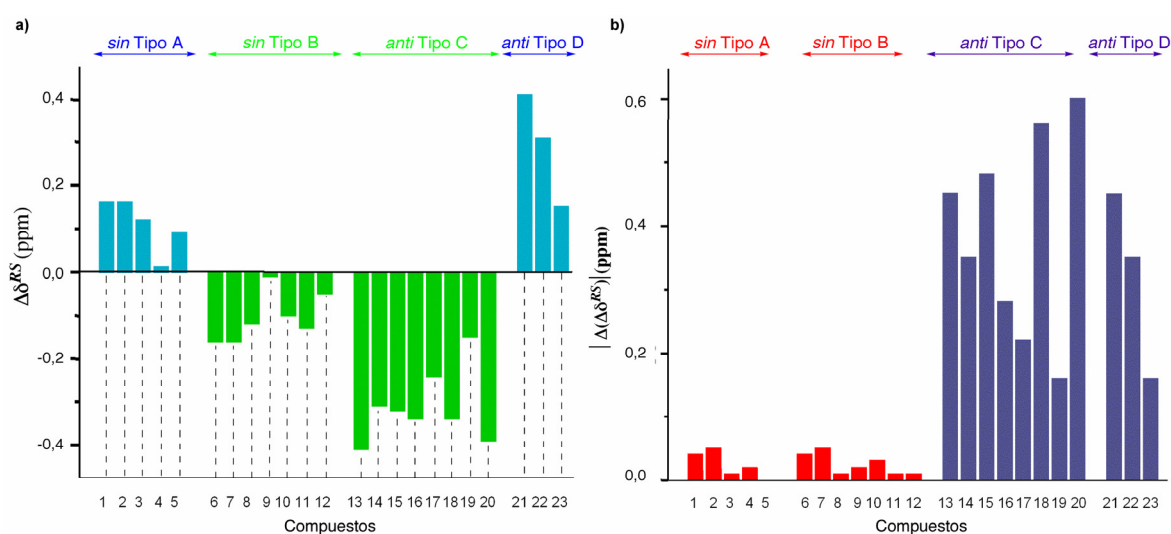
a) En la serie *sin*, H(2') y H(3') o no se ven afectados, o lo están de forma similar por los grupos fenilo en los *tris*-(*R*)- y *tris*-(*S*)-derivados (Figuras 55a y 55b). De acuerdo con esto, se espera que la diferencia entre los valores de  $\Delta\delta^{RS}$  de H(2') y H(3') sea pequeña [ $|\Delta(\Delta\delta^{RS})|$ , pequeño, 0.00 – 0.05 ppm].

<sup>59</sup> El parámetro [ $\Delta(\Delta\delta^{RS})$ ], se define como la diferencia (en valor absoluto) entre el  $\Delta\delta^{RS}$  de H(2') (con su signo) y el  $\Delta\delta^{RS}$  de H(3') (con su signo también). Es decir,  $|\Delta(\Delta\delta^{RS})| = |\Delta\delta^{RS}_{H(2')} - \Delta\delta^{RS}_{H(3')}|$ .



b) En la serie *anti*, existe una diferencia significativa entre el apantallamiento global que experimenta H(2') y el que experimenta H(3') en los *tris*-(*R*)- y *tris*-(*S*)-derivados (Figuras 55c y 55d): H(2') está mucho más apantallado en un derivado, mientras que H(3') lo está en el otro. Consecuentemente, ahora se espera que la diferencia entre los valores de  $\Delta\delta^{RS}$  para H(2') y H(3') sean grande [ $|\Delta(\Delta\delta^{RS})|$ , grande, 0.16 – 0.60 ppm].

La corroboración experimental de este razonamiento se presenta en la figura 57b, en donde un diagrama de barras muestra la magnitud de  $|\Delta(\Delta\delta^{RS})|$  para los trioles **56.1-56.23**.



**Figura 57.** Valores de  $\Delta\delta^{RS}$  (ppm) para H(3') (izquierda) y  $|\Delta(\Delta\delta^{RS})|$  (derecha), observados para los trioles **56.1-56.23** clasificados de acuerdo a los cuatro tipos de estereoquímica.

La combinación de los signos de  $\Delta\delta^{RS}$  de H(3') y el valor de  $|\Delta(\Delta\delta^{RS})|$  permite una distinción e identificación clara para cada uno de los cuatro estereoisómeros posibles de un 1,2,3-*prim,sec,sec*-triol, constituyendo un método conveniente para la asignación fiable y simultánea de los dos carbonos asimétricos del triol, con el mínimo esfuerzo experimental y coste económico.

A continuación, se muestra un protocolo para la asignación de la configuración absoluta de un 1,2,3-*prim,sec,sec*-triol que facilita el uso de este método:

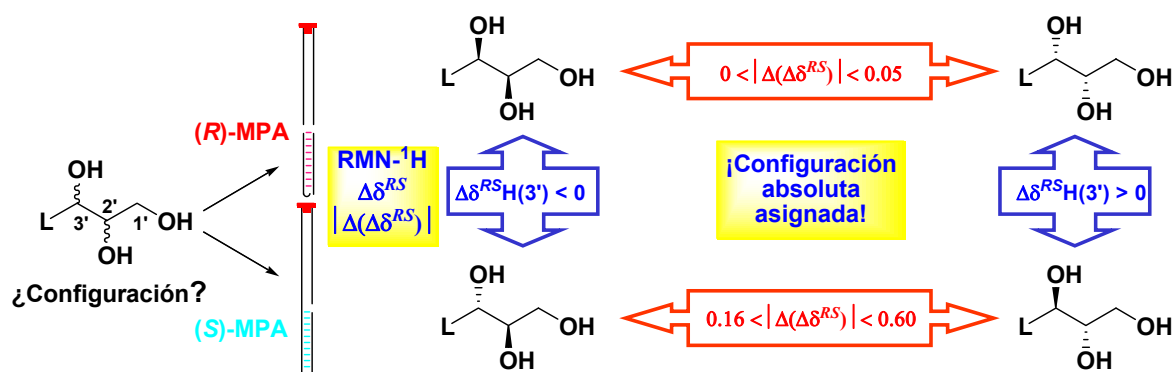
a) Preparación de los derivados *tris*-(*R*)- y *tris*-(*S*)-MPA ésteres, por derivatización de los tres grupos hidroxilos en un solo paso.

b) Registro de sus espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y comparación de los mismos, prestando especial atención a la correcta identificación de las señales debidas a los hidrógenos  $\text{H}(2')$  y  $\text{H}(3')$ .

c) Cálculo de los signos y valores de  $\Delta\delta^{RS}$  para esos hidrógenos.

d) Si el  $\Delta\delta^{RS}$  para  $\text{H}(3')$  es positivo, el triol es o *sin* Tipo A o *anti* Tipo D. Si es negativo, es o *sin* Tipo B o *anti* Tipo C.

e) Cálculo del parámetro  $|\Delta(\Delta\delta^{RS})|$ . Si su valor está comprendido en el rango 0.00-0.05 ppm, el triol es *sin*; mientras que si lo está entre 0.16-0.60 ppm, se tratará de un triol *anti*.



**Figura 58.** Diagrama para asignar la configuración absoluta de 1,2,3-*prim,sec,sec*-triol.

## PRINCIPALES APLICACIONES DE LOS MÉTODOS DE DERIVATIZACIÓN SIMPLE

### Aplicación a compuestos monofuncionales

En el apartado anterior se han descrito los métodos principales que permiten determinar la configuración absoluta, tanto de compuestos mono como polifuncionales, por derivatización doble, es decir, comparando siempre los espectros correspondientes a los dos derivados diastereoisómeros preparados a partir del sustrato y los dos enantiómeros del CDA.

A continuación, se verán las posibilidades que existen para determinar la configuración absoluta utilizando un único derivado. Esto es algo que resulta de gran utilidad dado que muchas veces el principal problema radica en disponer de la cantidad necesaria de muestra para poder trabajar.

### Alcoholes secundarios

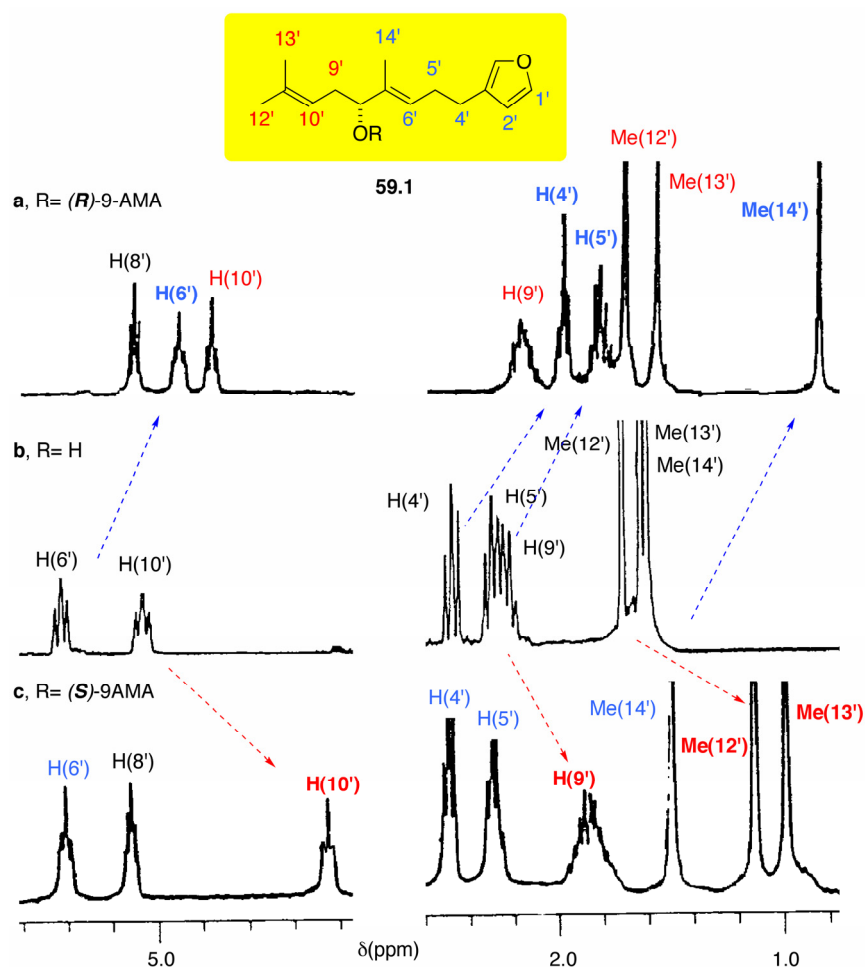
#### Ésteres de 9-AMA: Desplazamientos de esterificación

Este método,<sup>42</sup> del que ya se ha hablado brevemente en el apartado “*Generalidades sobre los métodos para determinar la configuración absoluta por RMN mediante derivatización simple*” (véase pág. 49), consiste en la comparación de los espectros de RMN del alcohol libre con uno de sus ésteres derivados del (*R*)- o el (*S*)-9-AMA.<sup>29,30</sup>

Cuando se comparan los espectros resultantes, las señales de los sustituyentes L<sub>1</sub> y L<sub>2</sub> se pueden distinguir fácilmente porque los hidrógenos de uno de los sustituyentes, el que se sitúa bajo el cono apantallante del antrilo en el derivado de 9-AMA utilizado, se moverá a campo alto en el éster de 9-AMA, con respecto al alcohol libre. Por el contrario, los hidrógenos del otro sustituyente (no afectado por el cono apantallante del anillo) resonarán prácticamente al mismo campo en el éster de 9-AMA y en el alcohol libre.

Según sea la configuración absoluta del auxiliar quiral [(*R*)- o (*S*)-9-AMA] y la localización de su antrilo, podremos localizar los sustituyentes L<sub>1</sub>/L<sub>2</sub> sobre el átomo de carbono asimétrico.

En la Figura 59 se muestra un ejemplo ilustrativo de los desplazamientos de esterificación observados en el metabolito marino **59.1**.<sup>60</sup>

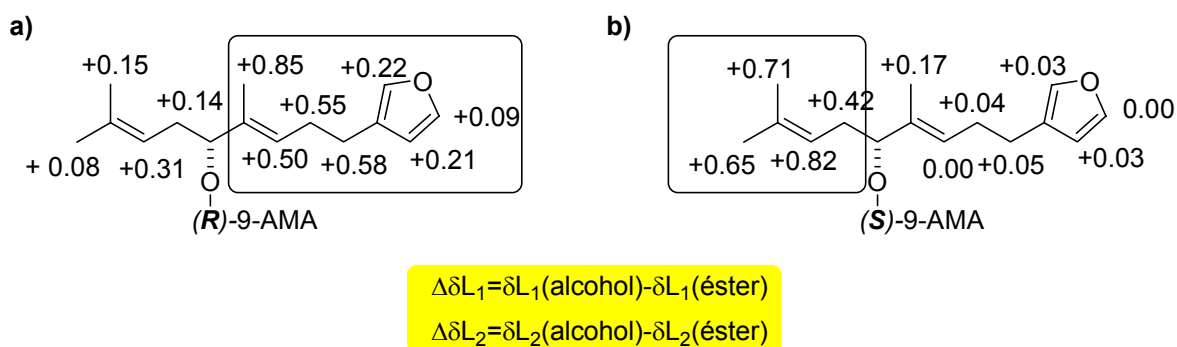


**Figura 59.** Parte del espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 ) de: a) el éster de (R)-9-AMA del alcohol **59.1**; b) el alcohol **59.1**; c) el éster de (S)-9-AMA del alcohol **59.1**.

En el éster derivado de (R)-9-AMA (Figura 59a), los hidrógenos H(6'), H(5'), y H(4') están intensamente apantallados, con respecto a los mismos hidrógenos en el alcohol libre (Figura 59b), mientras que H(9'), H(10') y Me(13') resuenan prácticamente al mismo desplazamiento químico en el éster y en el alcohol libre (lo opuesto se observa en el éster de (S)-9-AMA; Figura 59c). Estos desplazamientos observados se expresan cuantitativamente, para cada hidrógeno individual, como la diferencia entre el desplazamiento químico en el alcohol libre y en el éster ( $\Delta\delta^{AR}$  o  $\Delta\delta^{AS}$ , dependiendo del

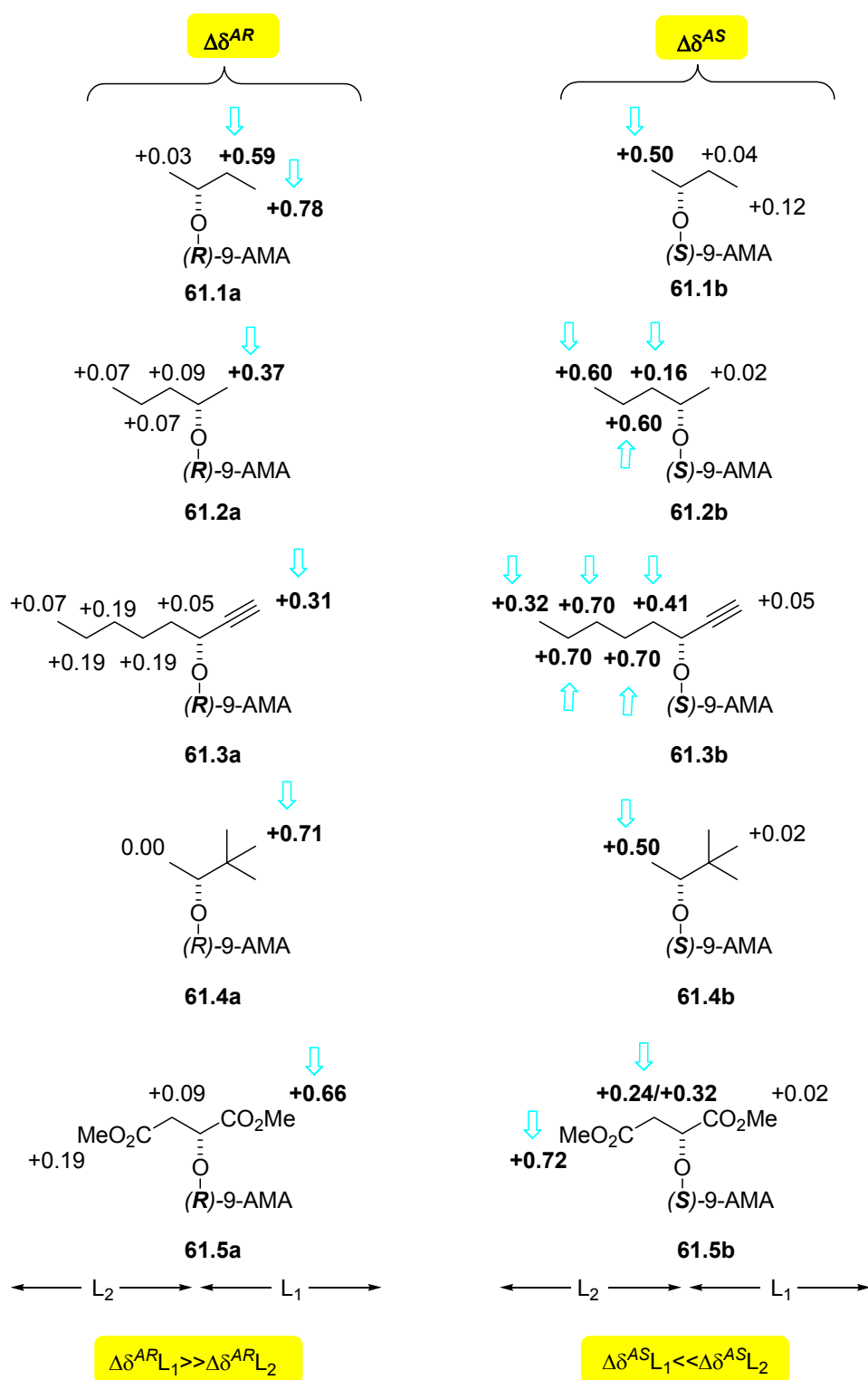
<sup>60</sup> Lenis, L. A.; Ferreiro, M. J.; Debitus, C.; Jiménez, C.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *Tetrahedron*, **1998**, 54,

éster de 9-AMA examinado). En la Figura 60 se muestran los valores de  $\Delta\delta^{AR}$  y  $\Delta\delta^{AS}$  obtenidos para el compuesto **59.1**.



**Figura 60.** a) Desplazamientos de esterificación (valores de  $\Delta\delta^{AR}$ ) medidos para el éster de (*R*)-9-AMA del alcohol **59.1**. b) *Idem* para el éster de (*S*)-9-AMA (valores de  $\Delta\delta^{AS}$ ).

Muchos alcoholes lineales de configuración absoluta conocida (Figura 61) han sido examinados con este método y los resultados corroboran la existencia de la correlación anteriormente mencionada entre la posición espacial de los sustituyentes  $L_1/L_2$  del alcohol, la configuración del auxiliar, y los desplazamientos de RMN.

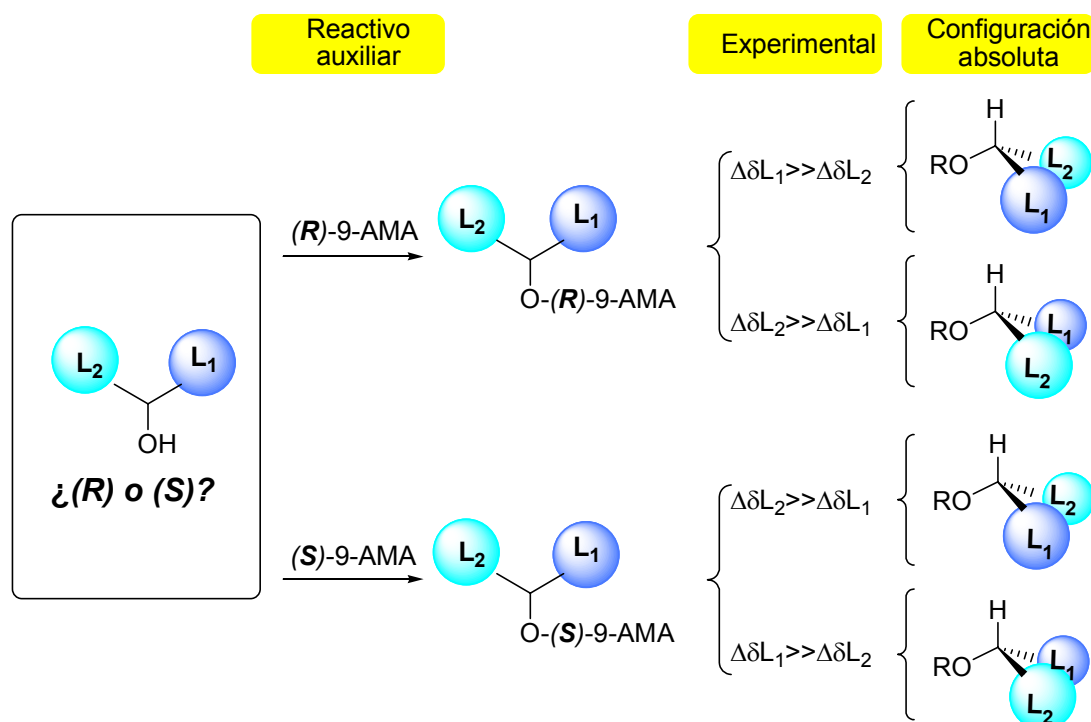


**Figura 61.** Valores de  $\Delta\delta^{AR}$  y  $\Delta\delta^{AS}$  (ppm) para los ésteres de (*R*)- y (*S*)-9AMA de los alcoholes **61.1-61.5**. (Los mayores valores están puestos en negrita).

En los ésteres de (*R*)-9-AMA de la Figura 61, los hidrógenos más intensamente apantallados están localizados en el sustituyente del lado derecho ( $L_1$ ), mientras que los

que están sólo ligeramente apantallados se localizan al lado izquierdo ( $L_2$ ) ( $\Delta\delta^{AR}L_1 \gg \Delta\delta^{AR}L_2$ ). Lo contrario ocurre para los ésteres de (*S*)-9-AMA, donde  $\Delta\delta^{AS}L_1 \ll \Delta\delta^{AS}L_2$ .

A continuación se muestra un resumen gráfico de los pasos a seguir para asignar la configuración absoluta de un alcohol secundario mediante este método (Figura 62).



**Figura 62.** Diagrama para la asignación de la configuración absoluta de alcoholes secundarios a partir de los valores de  $\Delta\delta^{AR}$  o  $\Delta\delta^{AS}$ .

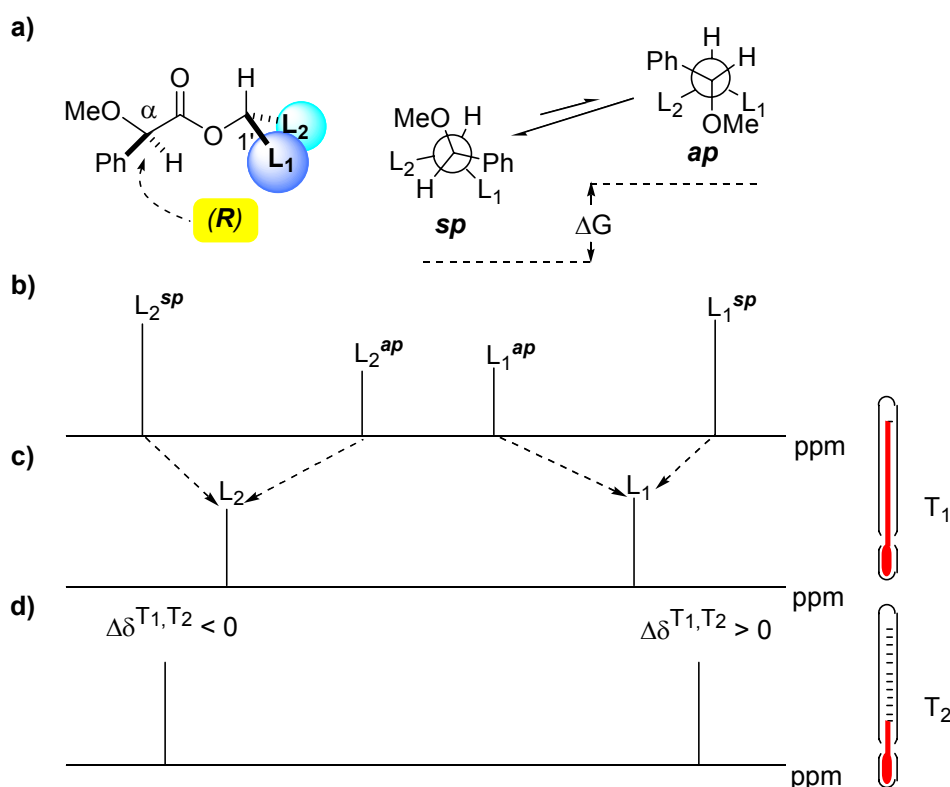
Se trata, por lo tanto, de un método de una simplicidad total que permite asignar la configuración de un alcohol secundario comparando simplemente el espectro del alcohol libre con el de uno de los ésteres de 9-AMA.

### RMN de los ésteres de MPA a baja temperatura

Como se ha mencionado con anterioridad, la reducción de la temperatura a la que se registra el espectro de RMN da lugar a un aumento de la población del conformero más estable, el *sp*, en el caso de los ésteres de MPA. Por ello, se espera un mayor apantallamiento del sustituyente localizado del mismo lado que el fenilo en dicho conformero del éster de MPA y un desapantallamiento del sustituyente localizado en el

lado contrario. Ello que permite asignar la posición relativa de ambos sustituyentes y, por lo tanto, la configuración absoluta.<sup>41</sup>

La aplicación práctica de este procedimiento requiere la preparación de un único éster de MPA [con el (*R*)- o el (*S*)-MPA] y la comparación de los dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  tomados a dos temperaturas suficientemente distintas.<sup>41</sup> Las diferencias en los desplazamientos químicos se expresan como  $\Delta\delta^{T_1T_2}$  [desplazamiento químico a la temperatura más alta ( $T_1$ ), menos el desplazamiento químico a la temperatura más baja ( $T_2$ )].



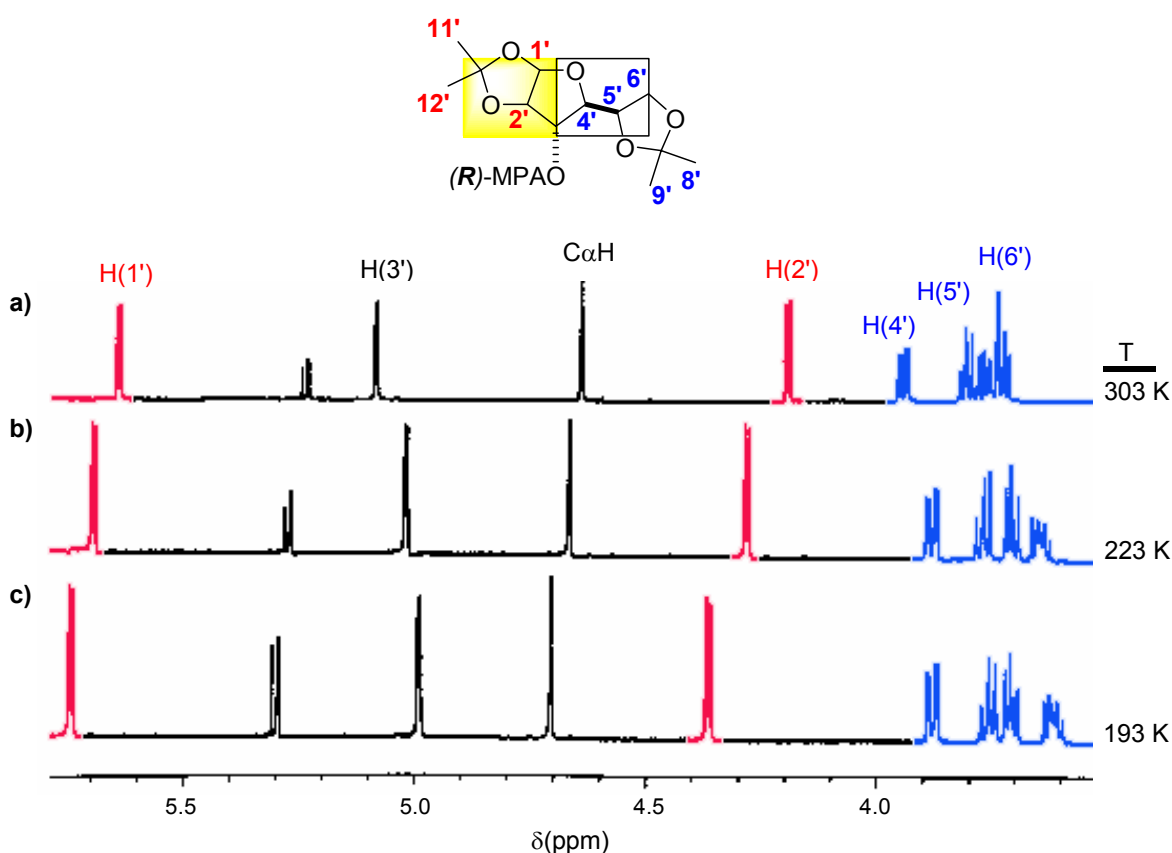
**Figura 63.** a) Estructuras de los conformeros *ap* y *sp* de un éster de (*R*)-MPA. b) Desplazamientos químicos de los sustituyentes  $L_1$  y  $L_2$  en los conformeros *ap* y *sp*. c) Simulación de los desplazamientos químicos de  $L_1$  y  $L_2$  a temperatura ambiente ( $T_1$ ). d) Simulación de los desplazamientos químicos de  $L_1$  y  $L_2$  a baja temperatura ( $T_2$ ).

En el esquema de la Figura 63 se muestra como, a temperatura más baja, las señales correspondientes al sustituyente  $L_2$  se mueven a campo bajo, debido a que este sustituyente es el que está apantallado en la conformación menos estable (*ap*) y su población disminuye al disminuir la temperatura. A su vez, las señales del sustituyente  $L_1$  se desplazan a campo alto, porque este es el sustituyente que se está apantallado en la conformación más estable



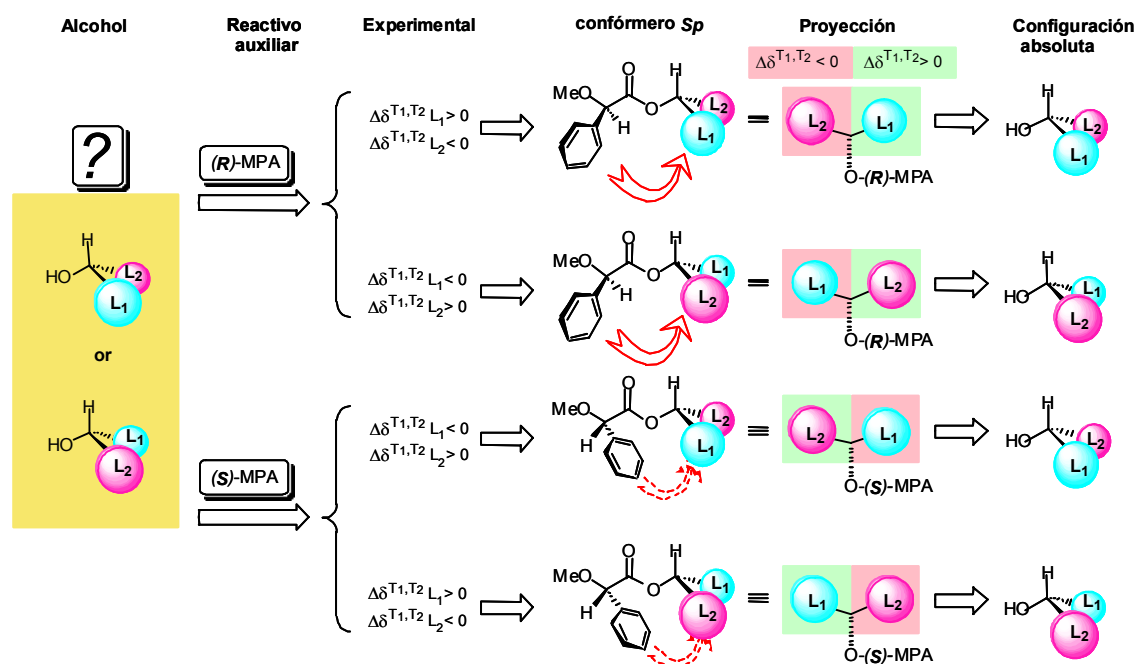
(*sp*), cuya población aumenta con la reducción de la temperatura. De tal manera que el signo del parámetro  $\Delta\delta^{TIT2}$  será positivo para  $L_1$  (el grupo localizado del mismo lado que el fenilo en el confórmero *sp*) y negativo para  $L_2$  (el grupo localizado al otro lado), proporcionando, por tanto, información acerca de la configuración del alcohol.

Por ejemplo, en la Figura 64 se muestra el espectro del éster derivado de (*R*)-MPA de la dicetona de la D-glucosa a 303, 223, y 193 K. En ella se pueden ver los desplazamientos de los hidrógenos H(4'), H(5') y H(6') a campo alto, ya que están apantallados en el confórmero *sp*, y los de los hidrógenos H(1') y H(2') a campo bajo, al no estar apantallados en el confórmero más estable (*sp*).



**Figura 64.** Selección del espectro del éster de (*R*)-MPA de la dicetona de la D-glucosa a a) 303, b) 223, y c) 193 K en  $\text{CS}_2/\text{CD}_2\text{Cl}_2$ .

En la siguiente figura, se resumen los pasos a seguir para asignar la configuración absoluta de un alcohol secundario de configuración desconocida, a partir de los signos experimentales de los  $\Delta\delta^{TIT2}$  de sus ésteres de (*R*)- y (*S*)-MPA (Figura 65).



**Figura 65.** Diagrama con los pasos a seguir para deducir la configuración absoluta de alcoholes secundarios a partir de los signos experimentales de los  $\Delta\delta^{T_1 T_2}$  de sus ésteres de  $(R)$ - y  $(S)$ -MPA.

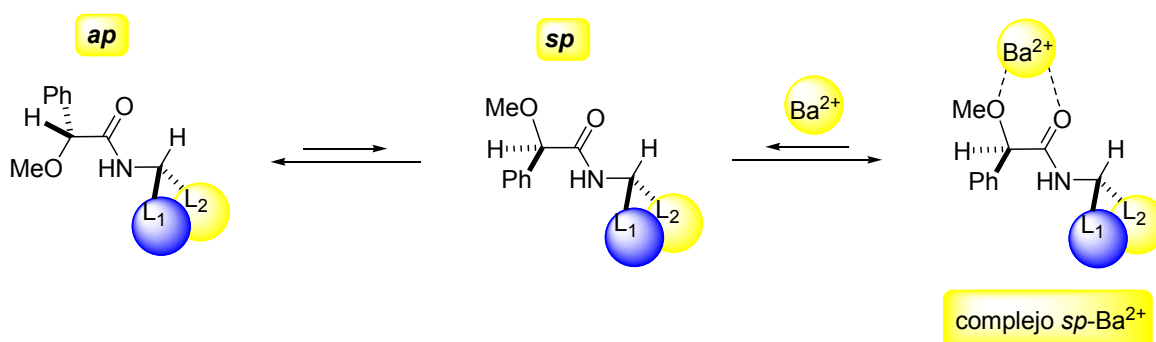
### Formación de complejos con bario para asignar la configuración absoluta de alcoholes

Se trata de otro método que permite asignar la configuración absoluta de alcoholes secundarios a partir de un único éster de MPA, el  $(R)$ - o el  $(S)$ -, en el que se compara el espectro de RMN antes y después de la adición de una sal de bario.<sup>39</sup> Para más detalles véase la sección “Generalidades sobre los métodos para determinar la configuración absoluta por RMN mediante derivatización simple” (pág. 49).

## Aminas primarias quirales en $\alpha$

### Formación de complejos con bario para asignar la configuración absoluta de aminas primarias quirales en $\alpha$

El procedimiento a seguir para determinar la configuración absoluta de una amina primaria quiral en  $\alpha$  mediante derivatización simple es igual al descrito en el apartado “Generalidades sobre los métodos para determinar la configuración absoluta por RMN mediante derivatización simple” (véase pág. 49) para un alcohol secundario. En nuestro grupo de investigación se ha observado que, al añadir una sal de bario a las amidas de MPA, los cationes de  $\text{Ba}^{2+}$  producen una estabilización del conformero *sp* al coordinarse con los oxígenos del metoxilo y del grupo carbonilo<sup>40</sup> (Figura 66).



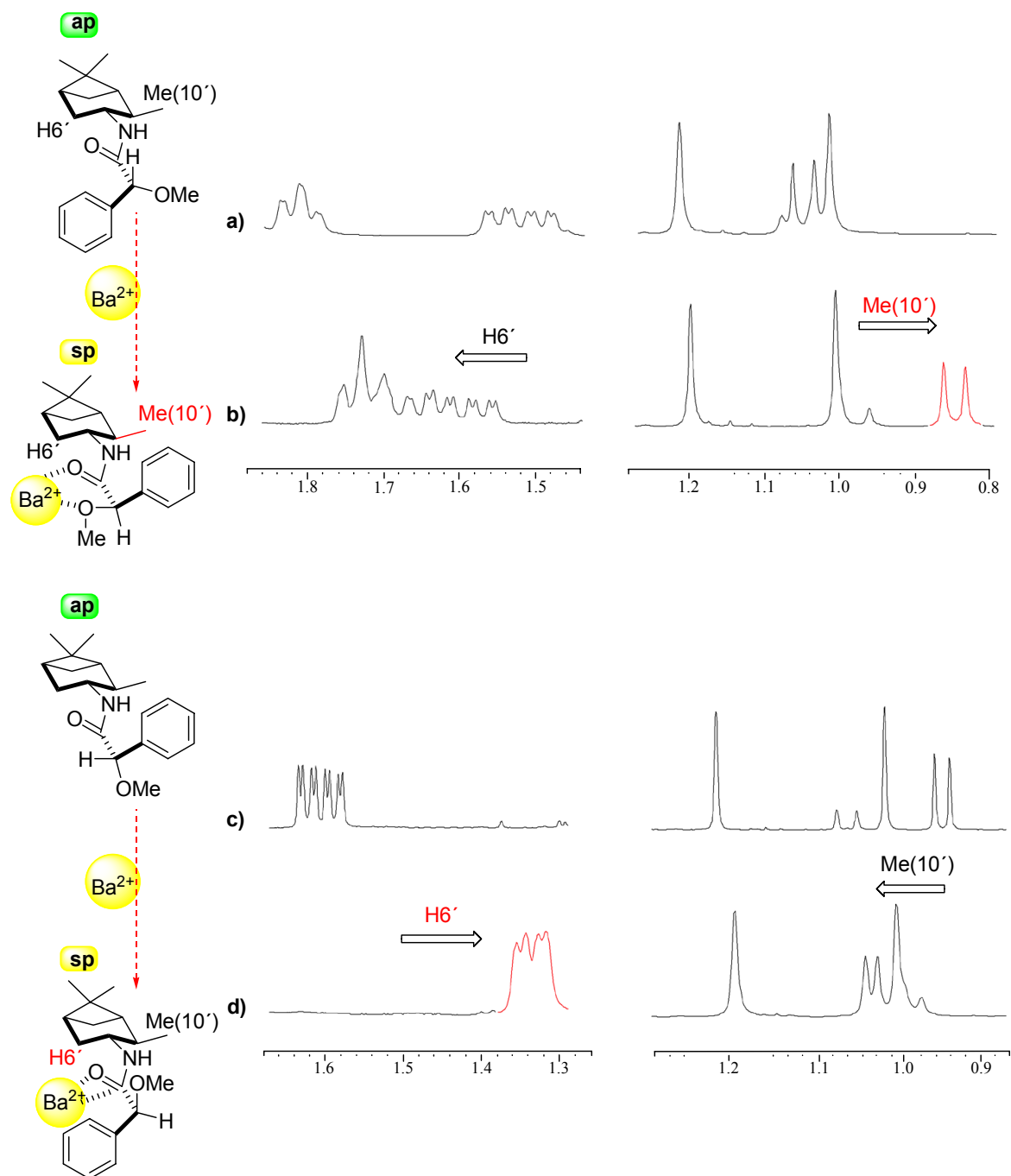
**Figura 66.** Formación de complejos de  $\text{Ba}^{2+}$  con amidas de (*R*)-MPA.

La formación de este complejo a través del conformero *sp* supone, en cierta manera, un “secuestro” de dicho conformero y un desplazamiento del equilibrio conformacional a favor de esta forma *sp*, lo que equivale a un aumento neto de su presencia en el equilibrio conformacional y de todos los efectos transmitidos por el fenilo en esta conformación.

De esta manera, en la amida de (*R*)-MPA, antes de la adición de bario el grupo apantallado es L<sub>2</sub> y después de la adición de bario es L<sub>1</sub> (Figura 66). Se observa, por lo tanto, un desplazamiento de L<sub>2</sub> a campo bajo y de L<sub>1</sub> a campo alto después de la adición de bario.

En la Figura 67 se puede ver un caso real en el que el Me(10') ocupa el lugar de L<sub>1</sub> y H(6') el de L<sub>2</sub>. Efectivamente se puede observar como en la amida de (*R*)-MPA, el

Me(10') se desplaza a campo alto, mientras que el H(6') lo hace a campo bajo, después de la adición de bario. En la amida de (*S*)-MPA, los desplazamientos observados son los contrarios.



**Figura 67.** a) Espectro de la (*R*)-MPA amida de (-)-isopinocanfeilamina sin bario. b) *Idem* con bario. c) Espectro de la (*S*)-MPA amida de (-)-isopinocanfeilamina sin bario. d) *Idem* con bario.

## Aplicación a compuestos polifuncionales

Para el caso de compuestos polihidroxilados (dioles, con uno y dos centros quirales) se dispone de un método en el que se comparan los espectros a temperatura ambiente y a baja temperatura.

Los métodos para ambos tipos de dioles se describen a continuación.

### 1,2-Dioles con dos centros quirales

Muy recientemente, en nuestro grupo de investigación, se ha aplicado la idea del desplazamiento del equilibrio conformacional causado por la disminución de la temperatura para asignar la configuración de 1,2-dioles con dos centros secundarios<sup>43a</sup> (Figura 46). Mediante este método, que analiza un único derivado de MPA [el (*R*)- o el (*S*)-] a dos temperaturas suficientemente distintas, se puede distinguir entre dioles *sin* y *anti*, pudiéndose, además, determinar si el diol es *anti* Tipo C o D, aunque no permite diferenciar un *sin* Tipo A de un *sin* Tipo B.

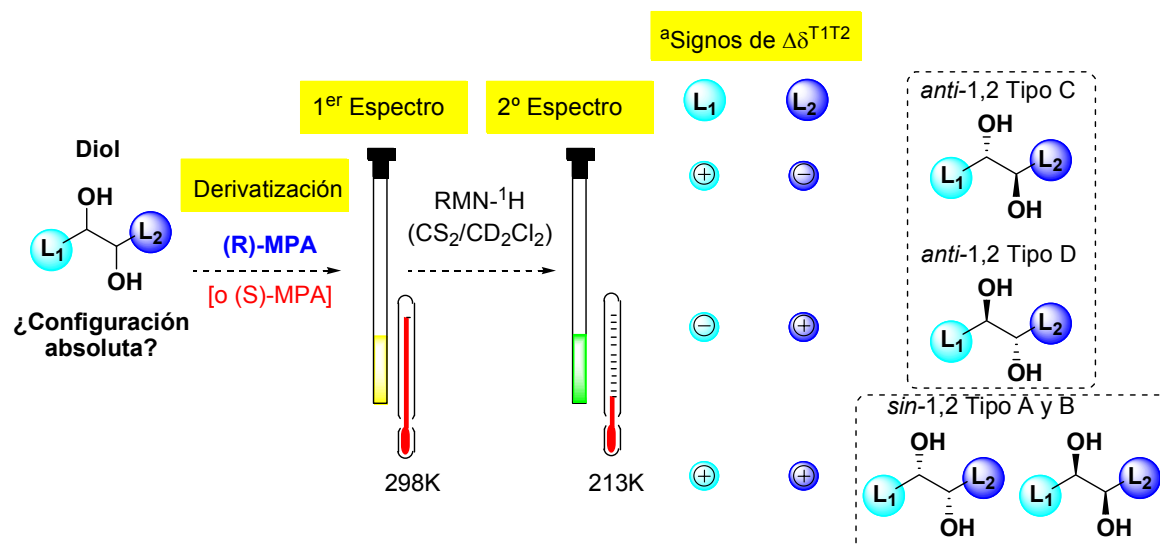
Los pasos a seguir para asignar la configuración absoluta de *anti* 1,2-dioles secundario/secundario a partir de los signos de  $\Delta\delta^{T1T2}$  son:

a) Preparación del *bis*-éster derivado de (*R*)- o de (*S*)-MPA, registro de sus espectros de RMN de  $^1\text{H}$  a dos temperaturas suficientemente diferentes (por ejemplo, 298 K y 213 K) y cálculo de los  $\Delta\delta^{T1T2}$  para los sustituyentes  $L_1$  y  $L_2$ .

b) Si los signos obtenidos para  $\Delta\delta^{T1T2}$  son positivos para un sustituyente y negativos para el otro, se trata de un diol *anti*; mientras que si tienen el mismo signo, se tratará de un diol *sin*.

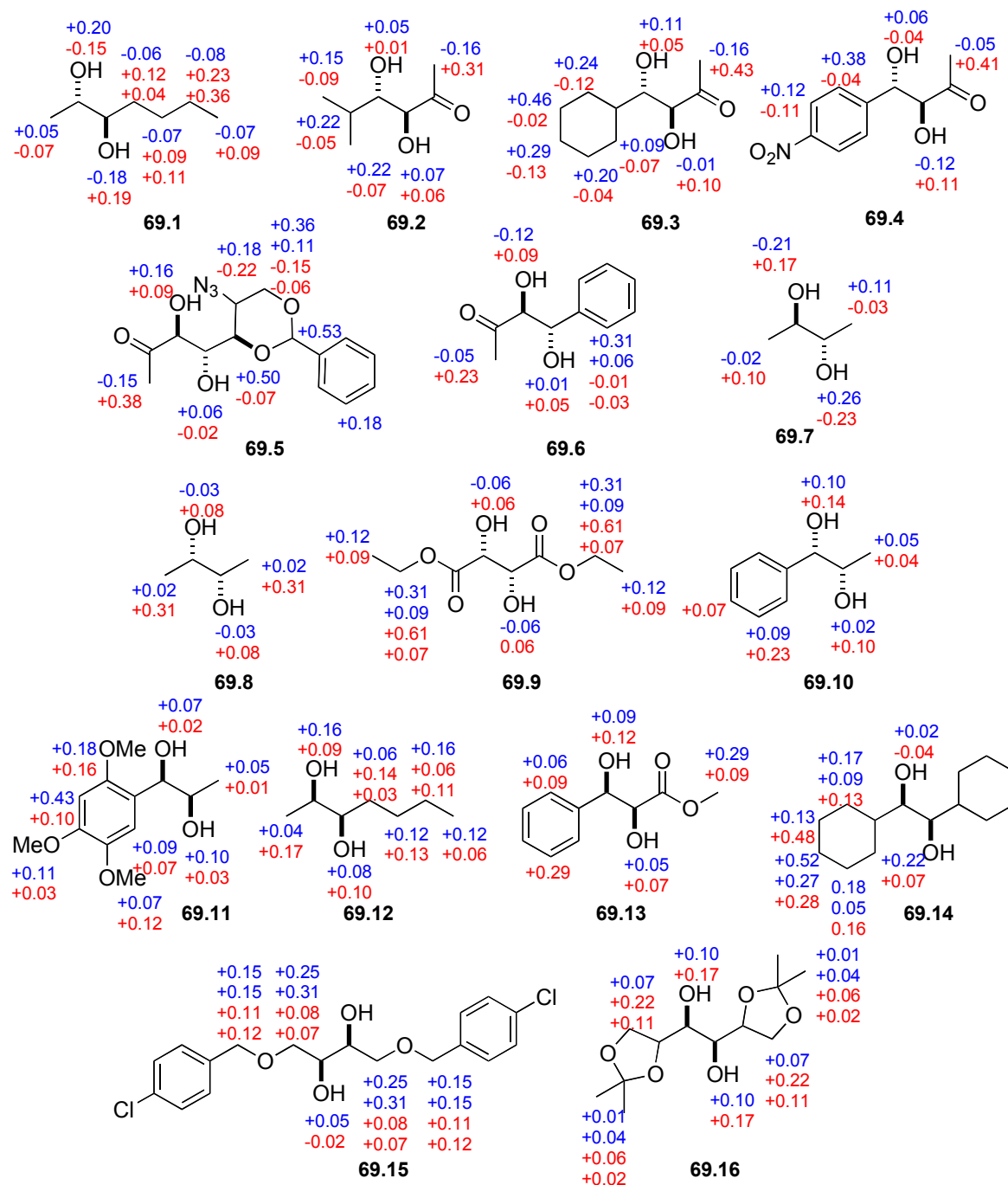
c) La configuración absoluta de un diol *anti* se obtiene por comparación de los signos con aquellos que se indican en el esquema gráfico mostrado en la Figura 68.

d) Si la configuración relativa del diol es *sin*, su configuración absoluta sólo se puede determinar preparando el otro derivado de MPA, seguido por la comparación de los espectros de RMN a temperatura ambiente de los *bis*-ésteres de (*R*)- y (*S*)-MPA, cálculo de los  $\Delta\delta^{RS}$  para los hidrógenos de los dos carbonos asimétricos, así como para los sustituyentes  $L_1$  y  $L_2$  y, por último, comparación de los signos con los mostrados en el modelo gráfico de la Figura 47.



**Figura 68.** Diagrama para la asignación de la configuración absoluta de 1,2-*anti*-dioles a partir de los signos de  $\Delta\delta^{T1T2}$ . <sup>a</sup>Los signos de  $\Delta\delta^{T1T2}$  mostrados corresponden a los *bis*-ésteres de (R)-MPA. Los signos de  $\Delta\delta^{T1T2}$  para los *bis*-ésteres de (S)-MPA de los dioles *anti* son los contrarios a los mostrados, mientras que en el caso de los *sin* son los mismos (positivos).

En la Figura 69 se muestran las estructuras de los 1,2-dioles secundario/secundario de configuración absoluta conocida usados en este estudio y que son representativos de las cuatro posibles estereoquímicas (*sin* A, *sin* B, *anti* C, *anti* D).

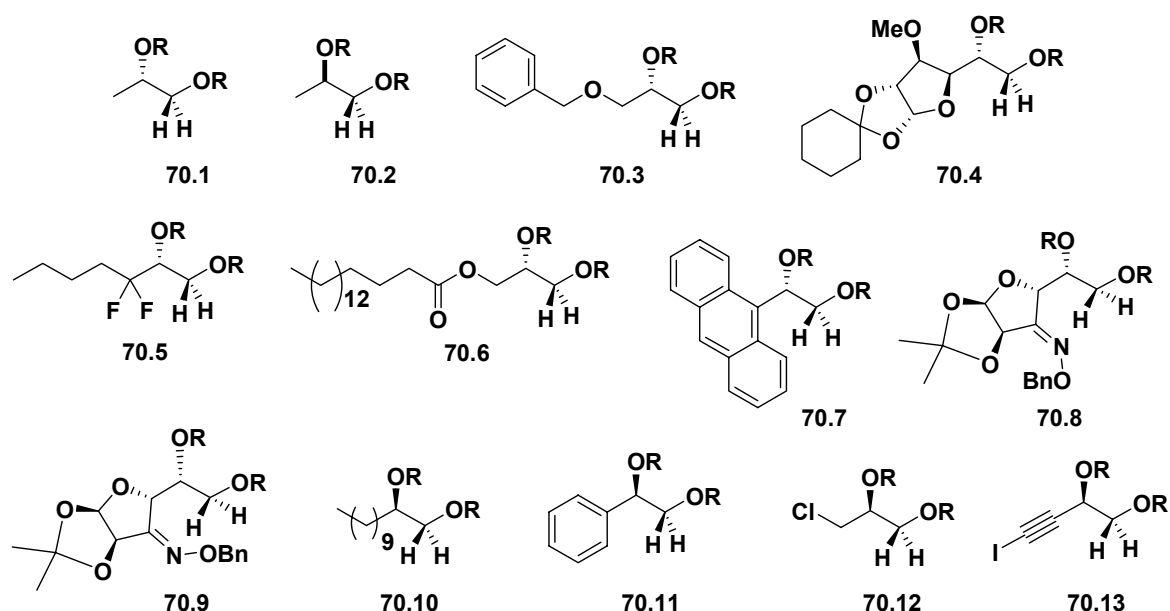


**Figura 69.** 1,2-Dioles secundario/secundario estudiados y valores de  $\Delta\delta^{T1T2}$  (ppm, 298-183K,  $\text{CS}_2/\text{Cl}_2\text{CD}_2$ , 4:1) obtenidos para sus *bis*-(R)-MPA (valores en azul) y *bis*-(S)-MPA ésteres (valores en rojo).

## Dioles quirales en posición $\beta$

Cuando se llevó a cabo el estudio de los 1,2-dioles quirales en  $\beta$ , se observó que las señales del metileno para uno de los *bis*-derivados de MPA –el *bis*-(*R*) o el *bis*-(*S*)– tenían diferentes constantes de acoplamiento y desplazamientos químicos según la configuración del diol. Ello llevó a pensar que sería posible correlacionar estas diferencias con la configuración absoluta del mismo.

Para averiguar las razones de estas discrepancias se realizaron exhaustivos estudios sobre los efectos apantallantes/desapantallantes para cada uno de los conformeros mayoritarios presentes en el equilibrio, así como experimentos de RMN a baja temperatura, llegándose a la conclusión de que existe una correlación entre la configuración absoluta de un 1,2-diol quiral en  $\beta$  y el movimiento de las señales de los hidrógenos del metileno de sus *bis*-ésteres de (*R*)- y (*S*)-MPA con la temperatura.<sup>43b</sup> Los datos obtenidos del estudio detallado de los espectros de los *bis*-(*R*)- y *bis*-(*S*)-MPA derivados de los 1,2-dioles de la Figura 70 al variar la temperatura, confirman experimentalmente esa correlación entre el patrón observado al disminuir la temperatura y la configuración absoluta del diol.



**Figura 70.** 1,2-Dioles quirales en  $\alpha$  y  $\beta$  utilizados en este estudio.

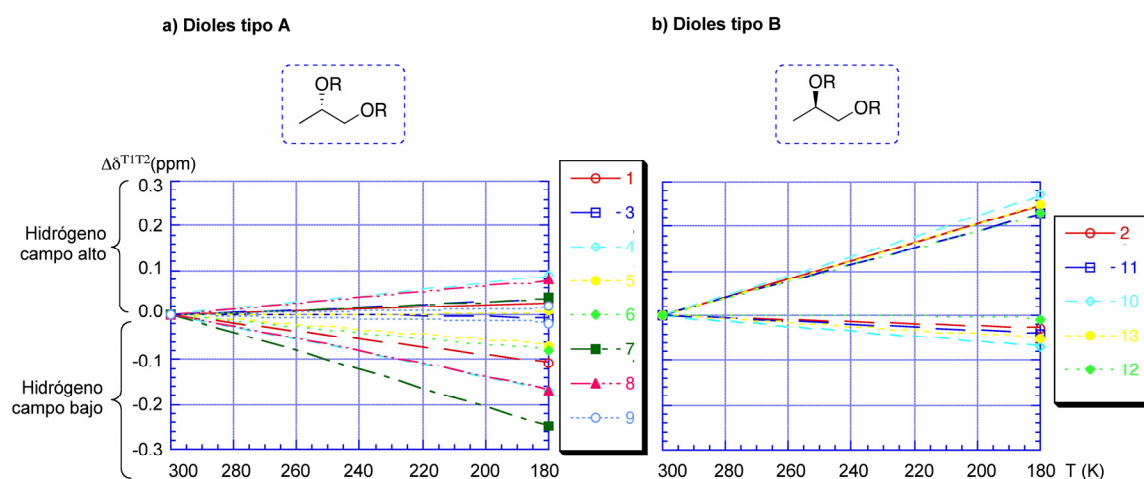
Por lo tanto, una aplicación práctica de estas correlaciones es la asignación de la configuración absoluta de un diol primario/secundario, analizando cómo varía el espectro



(desplazamientos de los hidrógenos metilénicos) de sólo uno de sus *bis*-derivados de MPA [el (*R*) o el (*S*)] con la temperatura.

Este método requiere los siguientes pasos:

- Preparación del *bis*-éster derivado de (*R*)- o (*S*)-MPA.
- Comparación de sus espectros de RMN, registrados a temperatura ambiente y a baja temperatura (se ha comprobado que 240 y 180 K son temperaturas lo suficientemente bajas para ver la evolución de las señales), poniendo especial atención a las señales de los hidrógenos del metileno.
- Cálculo de los valores de  $\Delta\delta^{T1T2}$  para el hidrógeno del metileno que resuena a campo alto y para el que resuena a campo bajo.
- Si se ha preparado un *bis*-éster de (*R*)-MPA, y el  $\Delta\delta^{T1T2}$  para el hidrógeno que resuena a campo alto es menor que 0.10 ppm, la configuración absoluta del diol es de Tipo A (Figura 71a). Por el contrario, si el valor de  $\Delta\delta^{T1T2}$  obtenido está comprendido en el rango 0.20-0.30 ppm, entonces el diol tiene una configuración absoluta Tipo B (Figura 71b).
- En el caso de haber preparado el *bis*-éster de (*S*)-MPA, tendríamos la situación contraria a la anterior. Es decir, si el valor de  $\Delta\delta^{T1T2}$  obtenido para el hidrógeno que resuena a campo alto es mayor que 0.10 ppm (rango 0.20-0.30 ppm), la configuración del diol será de Tipo A; mientras que si el valor de  $\Delta\delta^{T1T2}$  es menor de 0.10 ppm, el diol tendrá una configuración absoluta de Tipo B.



**Figura 71.** Evolución con la temperatura de los hidrógenos metilénicos de los *bis*-(*R*)-MPA ésteres de los dioles estudiados y mostrados en la Figura 70.

## *Capítulo 2*

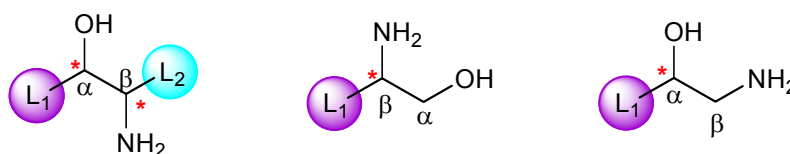
### *Objetivos*

## OBJETIVOS

Los aminoalcoholes son una familia de compuestos de gran importancia e interés, ya que participan en numerosas síntesis (ligandos para catálisis asimétrica, auxiliares quirales...) y además están presentes, como subestructuras, en un gran número de productos naturales y de sustancias quirales activas biológicamente, algunas de las cuales poseen una gran utilidad como fármacos. Por ello, sería de gran interés disponer de métodos de RMN que permitiesen determinar la configuración absoluta de este interesante tipo de compuestos polifuncionales más complejos que los dioles, al constar de dos grupos funcionales distintos: un grupo hidroxilo y un grupo amino en posición  $\beta$ .

Una revisión bibliográfica muestra que son varios los métodos que permiten determinar la pureza enantiomérica de estos compuestos,<sup>61</sup> utilizando principalmente CSAs. Sin embargo, no se encuentra ningún método general que permita llevar a cabo la asignación de su configuración absoluta por RMN.

Por ello, el objetivo de este trabajo es el desarrollo de métodos que permitan determinar la configuración absoluta por RMN de  $^1\text{H}$  de distintos tipos de 1,2-aminoalcoholes (Figura 72) de forma rápida y fiable, utilizando tanto CSAs como CDAs, así como métodos de derivatización doble y simple.



**Figura 72.** Estructuras generales de los 1,2-aminoalcoholes estudiados.

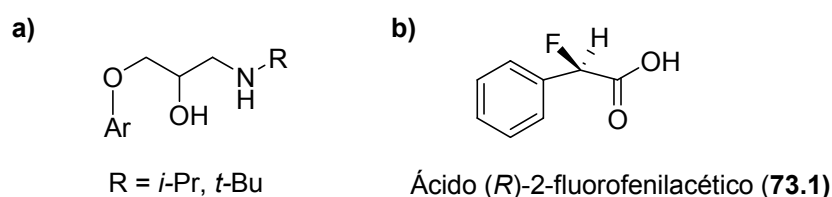
A continuación se describe cuál es el estado actual del tema. Como se verá, sólo se dispone de un método para determinar la configuración de este tipo de compuestos.

<sup>61</sup> a) Palomino-Schaetzlein, M.; Virgili, A.; Sergio, G.; Jaime, C. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8114. b) Uccello-Barretta, G.; Iuliano, A.; Franchi, E.; Balzano, F.; Salvadori, P. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9197. c) Uccello-Barretta, G.; Cuzzola, A.; Balzano, F.; Menicagli, R.; Salvadori, P. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, *9*, 2009. d) Omelanczuk, J.; Mikolajczyk, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 2687. e) Chinchilla, R.; Foubelo, F.; Najera, C.; Yus, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1877. f) Benson, S.C.; Cai, P.; Colon, M.; Haiza, M.A.; Tokles, M.; Snyder, J.K. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5335. g) Parker, D.; Taylor, R.J. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 5451.

## Antecedentes en la determinación de la configuración de 1,2-aminoalcoholes por RMN

En la bibliografía se pueden encontrar varios trabajos en los que se determina la configuración relativa de aminoalcoholes mediante RMN a través de la medida de las constantes de acoplamiento,<sup>62</sup> pero con respecto a la determinación de la configuración absoluta de estos compuestos, lo único que se ha descrito es un método<sup>63</sup> muy concreto en el que se lleva a cabo la determinación de la pureza enantiomérica y la configuración absoluta de un tipo de 1,2-aminoalcoholes muy particulares, concretamente  $\text{ArOCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{NHR}$  ( $\text{R} = i\text{-Pr}, t\text{-Bu}$ ) (Figura 73a), mediante RMN de  $^{19}\text{F}$ .

Como agente derivatizante se usa el ácido 2-fluorofenilacético (AFPA, **73.1**, Figura 73b) o su cloruro (caso de la determinación de la pureza enantiomérica), que da lugar a espectros simples con señales bastante separadas.



**Figura 73.** Estructuras de: a) Tipo de aminoalcoholes estudiados. b) Ácido 2-fluorofenilacético (**73.1**).

Para la determinación de la configuración se hace reaccionar el ácido estequiométricamente con el aminoalcohol, formándose predominantemente la amida cuando el grupo  $\text{R}$  ( $-\text{NHR}$ ) es un  $i\text{-Pr}$  (Figura 74a), y el éster cuando  $\text{R}$  es un  $t\text{-Bu}$  (Figura 74b).

<sup>62</sup> a) Bifulco, G.; Dambruoso, P.; Gomez-Paloma, L.; Riccio, R. *Chem. Rev.* **2007** (*In press*, 10.1021/cr030733c). b) Gunderson, K.G.; Shapiro, M.J.; Doti, R.A.; Skiles, J.W. *Tetrahedron: Asymmetry*. **1999**, *10*, 3263. c) Bassarello, C.; Bifulco, G.; Evidente, A.; Riccio, R.; Gomez-Paloma, L. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8611. d) He, H.; Williamson, R.T.; Shen, B.; Graziani, E.I.; Yang, H.I. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9729. e) McDonald, L.A.; Barbieri, L.R.; Carter, G.T.; Lenoy, E.; Lotvin, J.; Petersen, P.J.; Siegel, M.M.; Singh, G.; Williamson, R.T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10260. f) Yamashita, A.; Norton, E.B.; Williamson, R.T.; Ho, D.M.; Sinishtaj, S.; Mansour, T. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3305.

<sup>63</sup> Apparau, M.; Tiba, Y.B.; Léo, P.M.; Hamman, S.; Coulombeau, C. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2000**, *11*, 2885.

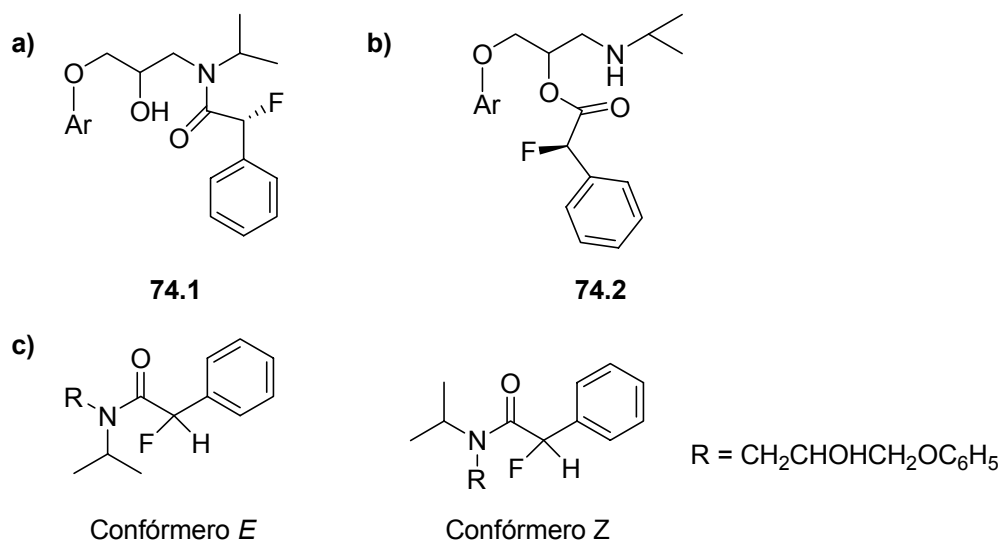


Figura 74.

En el primer caso ( $R = i\text{-Pr}$ , Figura 74a), al hacer reaccionar una mezcla de enantiómeros del aminoalcohol con cantidad estequiométrica del ácido (*R*)-2-fluorofenilacético, se observa predominantemente la formación de las amidas (*RR*)-**74.1** y (*RS*)-**74.1** en el espectro de RMN de  $^{19}\text{F}$ , que presenta cuatro señales separadas y distintas en varios disolventes (Tabla 3).

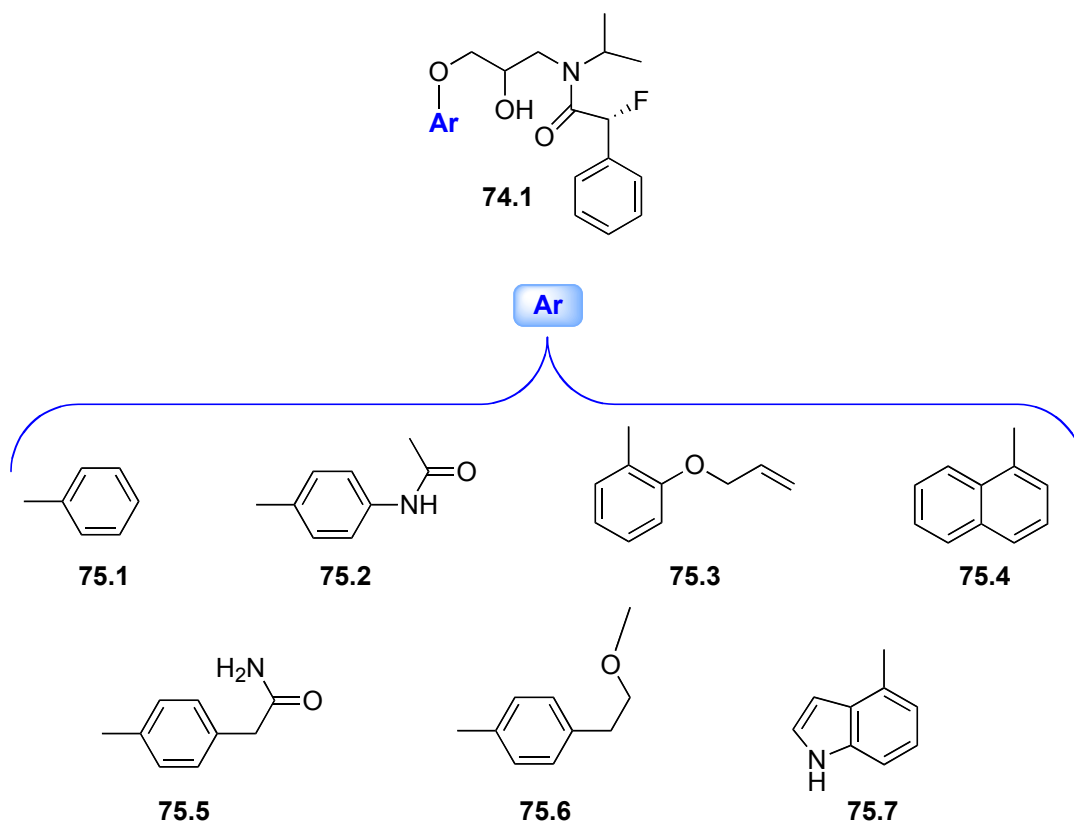
Estas cuatro señales se observan después de suprimir los acoplamientos H-F. A cada amida [(*RR*) y (*RS*)], le corresponden dos señales: una al isómero *Z* y otra al *E* (Figura 74c).

Para poder identificar qué señales de esas cuatro observadas corresponden a cada enantiómero del sustrato, se lleva a cabo la derivatización del enantiómero (*S*) del aminoalcohol con (*R*)-AFPA, encontrándose que las señales más desapantalladas son las que corresponden al isómero (*RS*). Gracias a estudios de modelización molecular se pudo determinar también cuál de esas dos señales más desapantalladas corresponde al isómero *Z* y cuál al *E*.

**Tabla 3.** Valores de  $\delta_F$  de las señales observadas para las amidas **74.1** (Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) y  $\Delta\delta_F$  entre estas señales en distintos disolventes. Referencia interna: C<sub>6</sub>F<sub>6</sub>.

Disolvente	$\delta_F$	$\Delta\delta_F$
Acetonitrilo	-2.97	
	-3.47	0.50
	-3.67	0.20
	-6.90	3.23
Acetona	-4.02	
	-4.37	0.35
	-5.15	0.78
	-7.71	2.56
Cloroformo	-5.09	
	-7.00	1.91
	-8.30	1.30
	-9.14	0.84
DMSO	-3.39	
	-4.26	0.87
	-4.30	0.04
	-7.79	3.49
Metanol	-3.10	
	-3.74	0.64
	-4.24	0.50
	-6.59	2.35

Estos resultados indicaron que podría existir una correlación entre los valores observados para  $\delta_F$  y la configuración *R* o *S* del aminoalcohol. Para confirmarlo, se realizó el mismo estudio con seis  $\beta$ -aminoalcoholes más (Figura 75), llegando al mismo resultado: el isómero *RS* es el que presenta las señales más desapantalladas en todos los casos (Tabla 4), excepto en uno (oxprenolol, **75.3**, Figura 75 y Tabla 4).



**Figura 75.** Estructuras de los  $\beta$ -aminoalcoholes estudiados.

**Tabla 4.** Desplazamientos químicos de las señales de flúor ( $\delta_F$ ) en las amidas **74.1**.  
Disolvente: metanol. Referencia interna:  $C_6F_6$ .

Ar	75.1	Practolol (75.2)	Oxprenolol (75.3)	Propanolol (75.4)	Atenolol (75.5)	Metoprolol (75.6)	Pindolol (75.7)
$\delta_F(\pm)$	-3.10	-3.00	-2.97	-2.97	-3.13	-3.11	-2.97
	-3.74	-3.64	-4.13	-3.70	-3.72	-3.73	-3.84
	-4.24	-4.11	-4.37	-4.10	-4.27	-4.21	-4.04
	-6.59	-6.57	-6.47	-6.61	-6.57	-6.47	-6.64
$\delta_F(S)$	-3.04	-3.04	-2.91	-2.92			
	-3.68	-3.67	-4.34	-3.68			

Las dos señales de los extremos, que no pertenecen al mismo diastereoisómero, están separadas al menos 3.5 ppm, de manera que la presencia o ausencia de una de estas dos señales puede ser usada para determinar la configuración de este tipo de  $\beta$ -aminoalcoholes.

En el caso de  $R = t\text{-Bu}$  (Figura 74b), sólo se observa la formación de los correspondientes ésteres (*RS*) y (*RR*) (**74.2**, Figura 74b), y no de las amidas, por razones

estéricas. En este caso, a diferencia de lo que ocurría en el de las amidas, no es posible establecer una correlación entre los valores observados para  $\delta_F$  y la configuración *R* o *S* del aminoalcohol.

En conclusión, en este trabajo se presenta un método empírico muy limitado, que solamente puede ser aplicado para determinar la configuración absoluta de un tipo muy concreto de  $\beta$ -aminoalcoholes (Figura 73a), donde la amina sólo puede estar sustituida con un grupo *i*-Pr.

## Conclusión

*De todo lo expuesto anteriormente se concluye que, hasta el momento, no existe ningún método general para llevar a cabo la determinación de la configuración absoluta de 1,2-aminoalcoholes mediante RMN. Por ello, este será el objetivo que nos planteamos alcanzar en esta tesis.*



## Capítulo 3

*Determinación de la configuración absoluta  
de 1,2-aminoalcoholes y sus éteres utilizando  
BPG como CSA*

## INTRODUCCIÓN

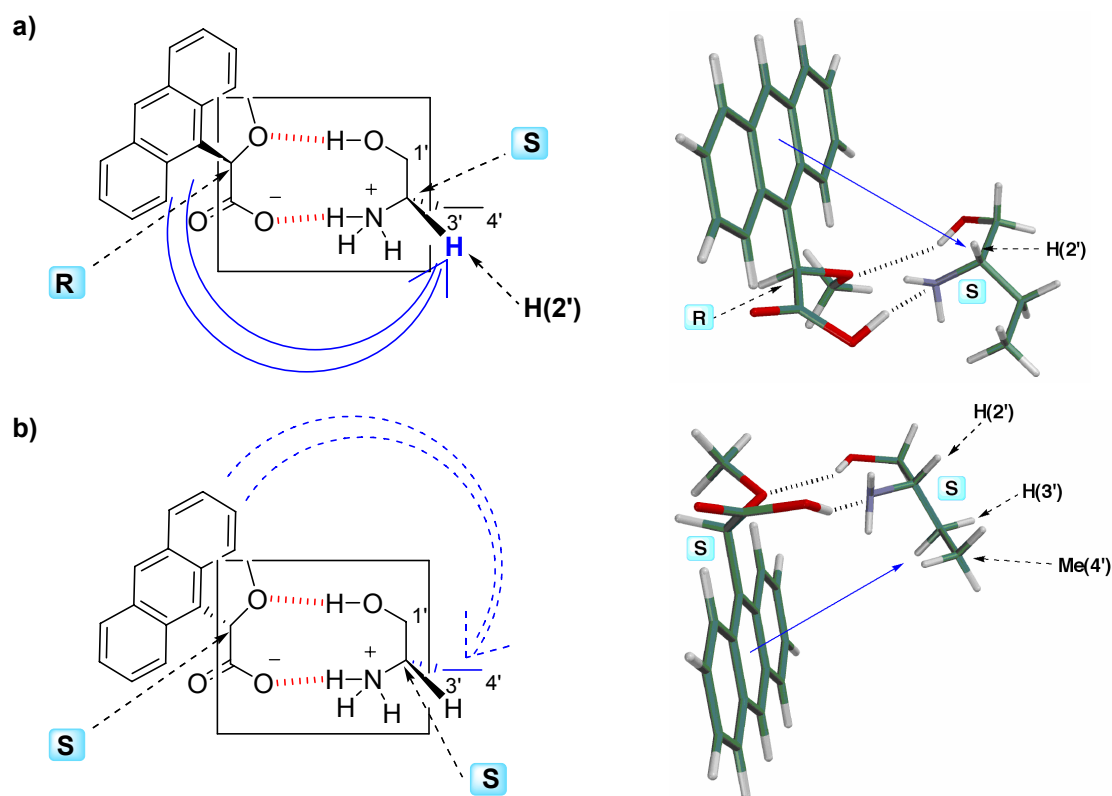
En esta primera parte del trabajo se desarrollará un método que permitirá asignar la configuración absoluta del tipo de compuestos orgánicos polifuncionales que nos ocupan en este trabajo: los 1,2-aminoalcoholes y sus aminoéteres, sin necesidad de establecer uniones covalentes con el auxiliar quiral.<sup>64</sup>

En una primera aproximación se pensó en provocar la formación de complejos diastereoméricos con un CSA que tuviera dos lugares de unión al aminoalcohol para que el complejo final fuera suficientemente rígido y, de este modo, obtener valores<sup>65</sup> significativos de  $\Delta\delta^{RS}$ . Así se estudió el comportamiento del (*S*)-2-aminobutanol, elegido como sustrato modelo, en presencia del ácido 9-antrilmetoxiacético (9-AMA, **15.3**, Figura 15), que actuaría como CSA (Figura 76).

Como se puede apreciar en la Figura 76, la unión entre el sustrato [(*S*)-2-aminobutanol] y el CSA (9-AMA) se produciría a través de dos puntos de anclaje. La primera unión tendría lugar a través de una interacción electrostática entre el grupo carboxilo del ácido y el grupo amino del aminoalcohol (interacción ácido-base) mientras que la segunda sería un enlace de hidrógeno entre el metoxilo del ácido y el grupo hidroxilo del sustrato. De esta manera, el sistema aromático del 9-AMA (que actúa como CSA) apantallaría selectivamente al sustituyente del carbono asimétrico del aminoalcohol (sustrato) que se encuentra en el mismo lado del “plano” definido por el metoxilo, el carboxilo, el grupo amino y el hidroxilo (Figura 76). Así, en el diastereoisómero que se muestra en la Figura 76a, el antrilo apantalla al hidrógeno H(2'), mientras que en el diastereoisómero mostrado en la Figura 76b es el etilo el grupo apantallado; cabe esperar entonces un  $\Delta\delta^{RS}$  negativo para H(2') y positivo para el grupo etilo.

<sup>64</sup> Pazos, Y.; Leiro, V.; Seco, J.M.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1825.

<sup>65</sup>  $\Delta\delta^{RS}$  representa la diferencia de desplazamiento químico de un grupo del aminoalcohol en sus espectros con (*R*)- y (*S*)-CSA. Esto es,  $\Delta\delta^{RS} = \delta [(R)\text{-CSA/aminoalcohol}] - \delta [(S)\text{-CSA/aminoalcohol}]$ .

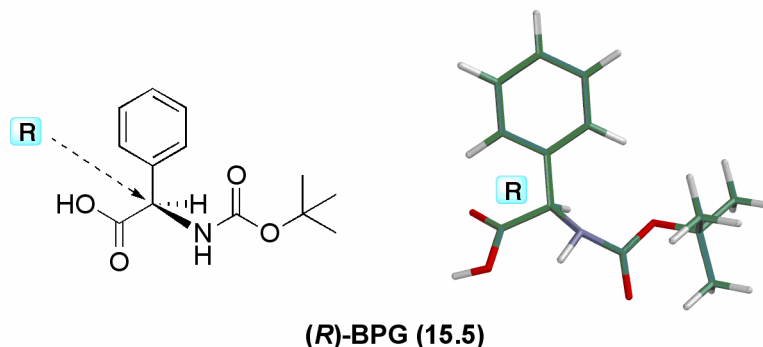


**Figura 76.** a) Posible asociación y apantallamientos entre el (R)-9-AMA y (S)-2-aminobutanol. b). *Idem* entre el (S)-9-AMA y (S)-2-aminobutanol.

Sin embargo, experimentalmente se ha podido comprobar mediante el análisis de los correspondientes espectros de RMN, que no se produce tal distribución en los signos de  $\Delta\delta^{RS}$  de los sustituyentes del sustrato. Lo que sí se ha comprobado es que se produce una asociación entre ambas especies, dado que las señales de los hidrógenos de los sustituyentes del sustrato se ven afectadas. Sin embargo, los movimientos observados para esas señales no son los esperados según el modelo propuesto, ya que todas ellas se mueven en el mismo sentido, dando lugar a  $\Delta\delta^{RS}$  negativos para todas las señales [ $\Delta\delta^{RS} = -0.044$  y  $-0.100$  para el  $C(3')H_2$  y  $Me(4')$ ,  $-0.030$  para  $C(2')H$  y  $-0.054$  y  $-0.074$  para cada uno de los hidrógenos del  $C(1')H_2$ ].

## COMPLEJOS ENTRE AMINOALCOHOLES Y BPG

Llegados a este punto fue necesario buscar otro auxiliar. Se pensó entonces en la *N*-Boc-fenilglicina (BPG, **15.5**, Figura 77).



**Figura 77.** Estructura de la (*R*)-*N*-Boc-fenilglicina (**15.5**).

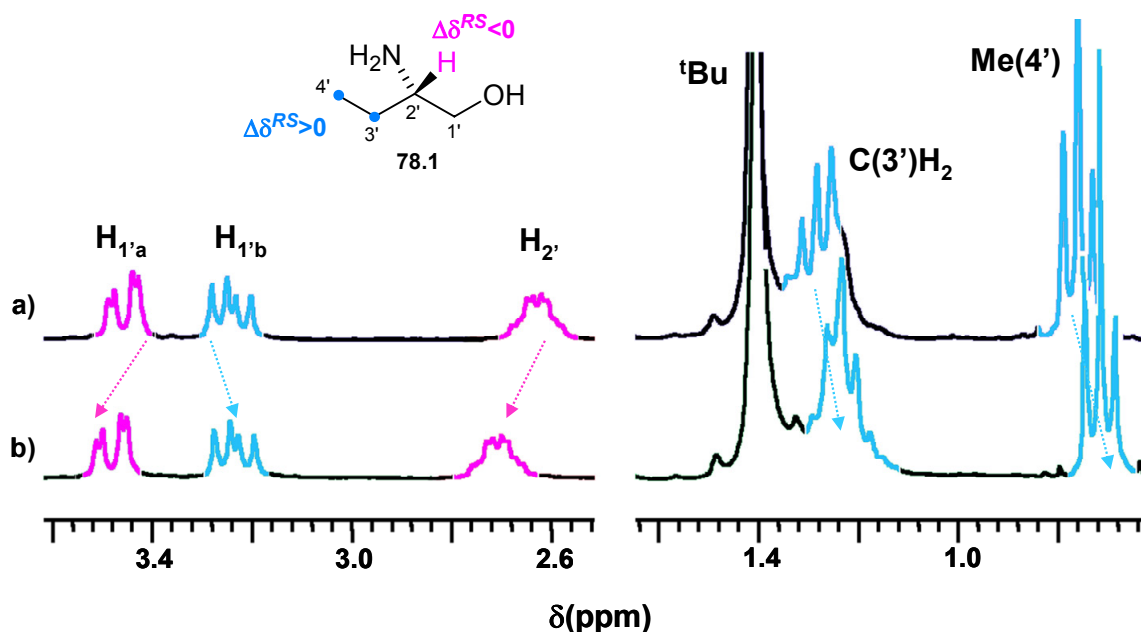
Este aminoácido *N*-Boc protegido presenta, por una parte, un ácido carboxílico que permite la formación de una sal (interacción electrostática fuerte) y, por otra, varios átomos electronegativos (carbamato) que permiten la formación de la segunda interacción (enlace de hidrógeno). Además presenta, como grupo anisotrópico, un fenilo que podrá afectar (apantallando/desapantallando) a los desplazamientos químicos de los sustituyentes del centro o centros asimétricos presentes en el sustrato. En este caso, al igual que en el anterior, se elige como sustrato modelo el (*S*)-2-aminobutanol.

Experimentalmente se observa que cuando se añade un equivalente de (*R*)-BPG a un tubo de RMN que contiene (*S*)-2-aminobutanol (**78.1**) disuelto en CDCl<sub>3</sub> y se compara el espectro resultante con aquel obtenido en un experimento similar, en el que se mezclan (*S*)-BPG y el mismo aminoalcohol, un grupo de señales del sustrato **78.1** se desplazan a campo alto, mientras que otras lo hacen a campo bajo. Por lo tanto, cuando se calculan las diferencias de los desplazamientos químicos, se obtiene una distribución de signos de  $\Delta\delta^{RS}$  positiva para un lado del centro quiral y negativa para el otro.<sup>66</sup>

Así, al comparar el espectro del complejo formado entre (*R*)-BPG y (*S*)-2-aminobutanol (**78.1**), con el formado entre (*S*)-BPG y **78.1** (Figura 78), se encontró que las señales pertenecientes al grupo etilo y uno de los hidrógenos diastereotópicos del metileno

<sup>66</sup>  $\Delta\delta^{RS}$  representa la diferencia de desplazamiento químico de un grupo del aminoalcohol en su espectro con (*R*)- y (*S*)-BPG. Esto es,  $\Delta\delta^{RS} = \delta [(R)\text{-BPG/aminoalcohol}] - \delta [(S)\text{-BPG/aminoalcohol}]$ .

del aminoalcohol están más desplazadas a campo alto en el complejo con la (*S*)-BPG que en el de la (*R*), presentando, por tanto, un  $\Delta\delta^{RS} > 0$  [ $\Delta\delta^{RS} = +0.030$  y  $+0.023$  para el  $C(3')H_2$  y  $Me(4')$  del grupo etilo, respectivamente; y  $\Delta\delta^{RS} = +0.010$  para uno de los hidrógenos del metileno]. A su vez, las señales del otro hidrógeno del metileno y del hidrógeno del carbono estereogénico [ $C(2')H$ ] están más desplazadas a campo alto en el complejo con la (*R*)-BPG, dando valores de  $\Delta\delta^{RS}$  negativos ( $\Delta\delta^{RS} = -0.024$  para el otro hidrógeno del metileno y  $\Delta\delta^{RS} = -0.058$  para el hidrógeno del centro asimétrico).

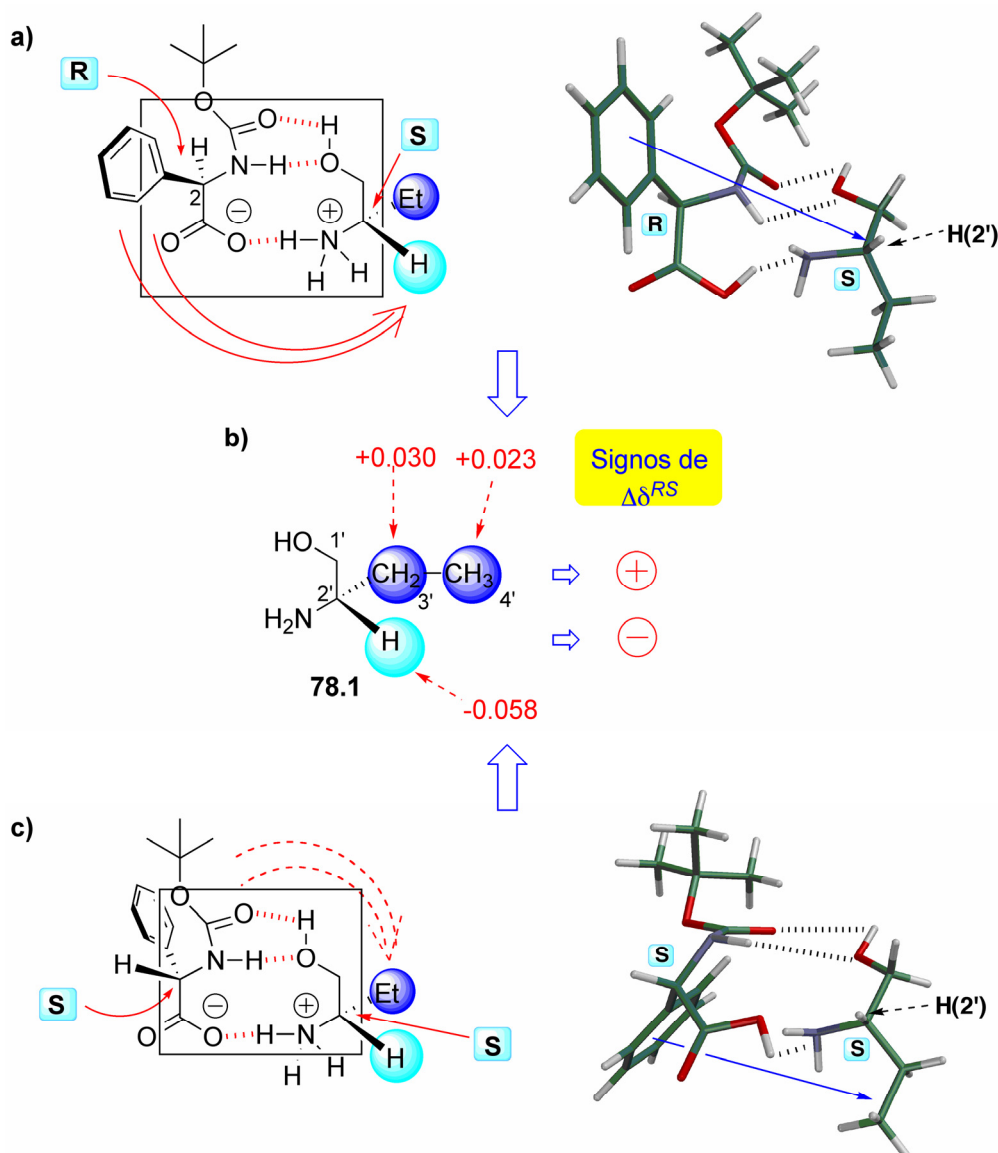


**Figura 78.** Selección del espectro de RMN de  $^1H$  (250 MHz) de (*S*)-2-aminobutanol (**78.1**) después de la adición de 1 equivalente de (*R*)-BPG (a) y (*S*)-BPG (b) en  $CDCl_3$ .

Los desplazamientos observados en las señales de RMN y la distribución de signos de  $\Delta\delta^{RS}$  resultante están de acuerdo con una asociación entre el sustrato y el agente de solvatación quiral como la que se muestra en la Figura 79.

Esta asociación consiste en una interacción electrostática entre el anión carboxilato y el catión amonio, así como un enlace de hidrógeno entre el carbamato y el grupo hidroxilo. De este modo, en el complejo formado con la (*R*)-BPG, el hidrógeno del centro asimétrico [ $C(2')H$ ] del (*S*)-2-aminobutanol (**78.1**) está localizado bajo el cono apantallante del grupo fenilo de la BPG, provocando un desplazamiento a campo alto de la señal de este hidrógeno (Figura 79a). Cuando la asociación tiene lugar con el otro enantiómero del CSA, la (*S*)-BPG, el [ $C(2')H$ ] y el grupo fenilo están situados en lados opuestos del “plano”

definido por los grupos que interaccionan, de tal manera que ahora el grupo fenilo apantalla solamente al grupo etilo (Figura 79c).



**Figura 79.** a) Asociación de (R)-BPG con (S)-2-aminobutanol (78.1). b) Signos de  $\Delta\delta^{RS}$  (ppm) esperados y valores experimentales. c) Asociación de (S)-BPG con (S)-2-aminobutanol (78.1).

De esta forma, el hidrógeno del carbono asimétrico de 78.1 [(S)-2-aminobutanol] resuena a campo más alto en presencia de (R)-BPG que en presencia de (S)-BPG, por tanto, el  $\Delta\delta^{RS}$  de este hidrógeno [C(2')H] será negativo, mientras que los  $\Delta\delta^{RS}$  correspondientes al grupo etilo [C(3')H<sub>2</sub> y Me(4')] serán positivos (Figura 79b).

Como era de esperar, cuando se realizó el mismo experimento con (R)-2-aminobutanol (81.5), se obtuvieron signos de  $\Delta\delta^{RS}$  opuestos.

Con la intención de comprender mejor las características y requerimientos de la asociación entre la BPG y los aminoalcoholes se realizaron los experimentos que describimos a continuación.

En primer lugar, se estudió la estequiometría y la constante de asociación ( $K_a$ ) del complejo.

Para ello, se añadieron cantidades crecientes de (*R*)-BPG a muestras conteniendo 0.077 mmol de (*S*)-2-aminobutanol (**78.1**) en 0.5 mL de  $\text{CDCl}_3$ . El rango de relaciones BPG/(*S*)-2-aminobutanol que se midió en estos experimentos fue el comprendido entre 0.2:1.0 a 3.0:1.0. La estequiometría y la constante de asociación ( $K_a$ ) se determinaron a partir de datos de RMN.

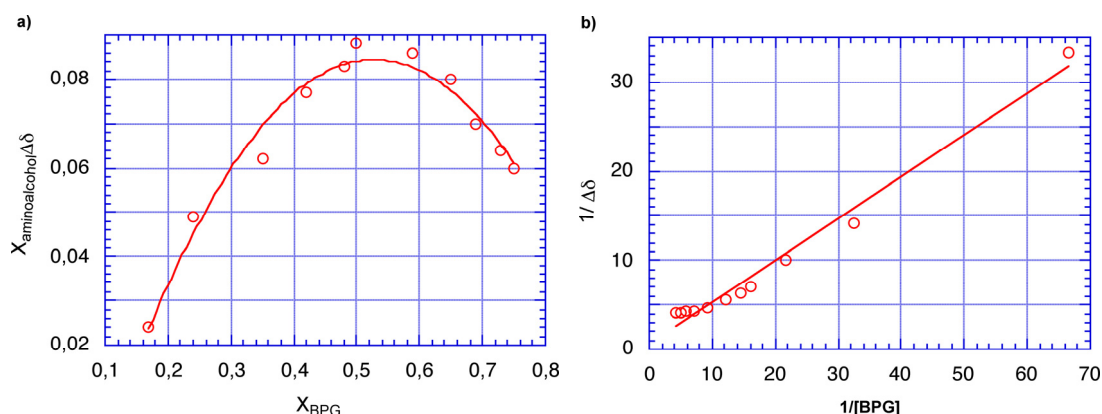
La estequiometría se calculó mediante el método de variación continua (Método de Job),<sup>67</sup> que requiere de la preparación de una serie de disoluciones que contengan (*R*)-BPG y (*S*)-2-aminobutanol ( $0 < [(R)\text{-BPG}]_0 / \{[(R)\text{-BPG}]_0 + [(S)\text{-2-aminobutanol}]_0\} < 1$ ) y donde las concentraciones iniciales de aminoalcohol y BPG sean constantes para cada disolución. El desplazamiento químico analizado corresponde al metilo [ $\text{Me}(4')$ ] del aminoalcohol, que es sensible a la formación del complejo. Los datos se representaron en la forma  $X_{\text{aminoalcohol}}\Delta\delta$  frente a  $X_{\text{BPG}}$ , indicando la posición del máximo una estequiometría 1:1 para el complejo ( $X_{\text{BPG}} = 0.5$ ) (Figura 80a).

La constante de asociación ( $K_a$ ) se calculó según el tratamiento de Benesi-Hildebrand (Hanna-Ashbaugh)<sup>67a,68</sup> [eq. 4]. La representación de  $1/\Delta\delta$  [ $\delta_{\text{Me}(4')}$ ] frente a  $1/[\text{BPG}]$  dio lugar a una recta de pendiente  $1/K_a\Delta\delta_{\text{máx}}$  y ordenada en el origen  $1/\Delta\delta_{\text{máx}}$ , dando un valor de  $K_a = 1.1 \text{ M}^{-1}$  (Figura 80b).

$$(1/\Delta\delta) = (1/K_a\Delta\delta_{\text{máx}})(1/[\text{BPG}]) + (1/\Delta\delta_{\text{máx}}) \quad [4]$$

<sup>67</sup> a) Fielding, L. *Tetrahedron* **2000**, 56, 6151. b) Gil, V.M.S.; Oliveira, N.C. *J. Chem. Edu.* **1990**, 473.

<sup>68</sup> Hanna, M.W.; Ashbaugh, A.L. *J. Phys. Chem.* **1964**, 68, 811.



**Figura 80.** a) Representación de Job para la determinación de la estequiometría. b) Tratamiento de Benesi-Hildebrand para la determinación de la constante de asociación.

Con el fin de comprobar si los valores de  $\Delta\delta^{RS}$  dependen de la concentración del complejo, se hicieron experimentos a distintas concentraciones de (*R*)- y (*S*)-BPG y de (*S*)-2-aminobutanol, llegando a la conclusión de que la diferencia de desplazamiento químico observada es independiente de la concentración a la que se hace el experimento (Tabla 5).

**Tabla 5.** Valores de  $\Delta\delta^{RS}$  (ppm, 250 MHz) obtenidos para los sustituyentes del (*S*)-2-aminobutanol a distintas concentraciones del complejo.

Concentración (M)	$\Delta\delta^{RS}$		
	C(2')H	C(3')H <sub>2</sub>	Me(4')
0.616	-0.046	+0.042	+0.023
0.308	-0.059	+0.039	+0.019
0.154	-0.054	+0.029	+0.020
0.077	-0.044	+0.035	+0.024
0.038	-0.039	+0.031	+0.026

Por otro lado, en las condiciones del experimento estándar en los espectros del complejo BPG/aminoalcohol, las señales del hidrógeno del centro asimétrico [C(2)H] y NH de la BPG aparecen como dobletes puntiagudos y bien definidos [ $J = 6.4$  Hz en (*R*)-BPG/(*S*)-2-aminobutanol y  $J = 6.9$  Hz en (*S*)-BPG/(*S*)-2-aminobutanol], mientras que las mismas señales en la BPG libre aparecen como un doblete [ $J = 5.3$  Hz para el C(2)H] y un doblete ancho ( $J = 5.0$  Hz, en el caso del NH), lo que indica que la BPG ha adoptado un conformación diferente y más rígida en su asociación con el aminoalcohol.



Más evidencias de la participación de los grupos carboxilo y amino en esta asociación se obtuvieron del análisis de la evolución de las señales de RMN de  $^{13}\text{C}$ , siguiendo los patrones esperados y que se detallan a continuación.<sup>69</sup>

Después de la adición del aminoalcohol la señal del carboxilo de la BPG se desplazó a campo bajo, de 173.3 ppm en el ácido carboxílico libre a 176.6 ppm en el anión carboxilato. Por su parte, las señales de los átomos de carbono del aminoalcohol también experimentaron un movimiento después de la adición de BPG. Los desplazamientos observados fueron los que se esperarían con la protonación del grupo amino [de 10.9 a 9.9/9.8 ppm para el C(4'); de 27.4 a 23.1/22.6 ppm para el C(3'); de 54.7 a 54.3/54.3 ppm para el C(2'); y de 66.6 a 61.7/61.3 ppm para el C(1') en los complejos de (*R*)/(*S*)-BPG, respectivamente].

Además, de acuerdo con la formación de este complejo, la adición de ácidos, tales como TFA, a las muestras de RMN que contienen las mezclas formadas entre la (*R*)-BPG y (*S*)-2-aminobutanol o la formada entre (*S*)-BPG/(*S*)-2-aminobutanol, rompe la asociación, de tal manera que, al comparar los espectros de ambas asociaciones, ya no se observan las diferencias de desplazamiento químico útiles para llevar a cabo la asignación de la configuración absoluta.

Por último, la generalidad de este comportamiento y la validez de esta correlación entre las señales de RMN y la configuración absoluta para esta clase de sustratos se demostró experimentalmente estudiando una serie de 1,2-aminoalcoholes y sus éteres, todos de configuración absoluta conocida y clasificados en dos clases estructurales de acuerdo con sus características (Figura 81):

a) Compuestos que contienen un grupo amino primario unido a un carbono asimétrico y un grupo hidroxilo en el carbono primario contiguo (Figura 81a).

b) Compuestos donde el grupo hidroxilo ha sido reemplazado por su metil o MOM éteres (Figura 81b).

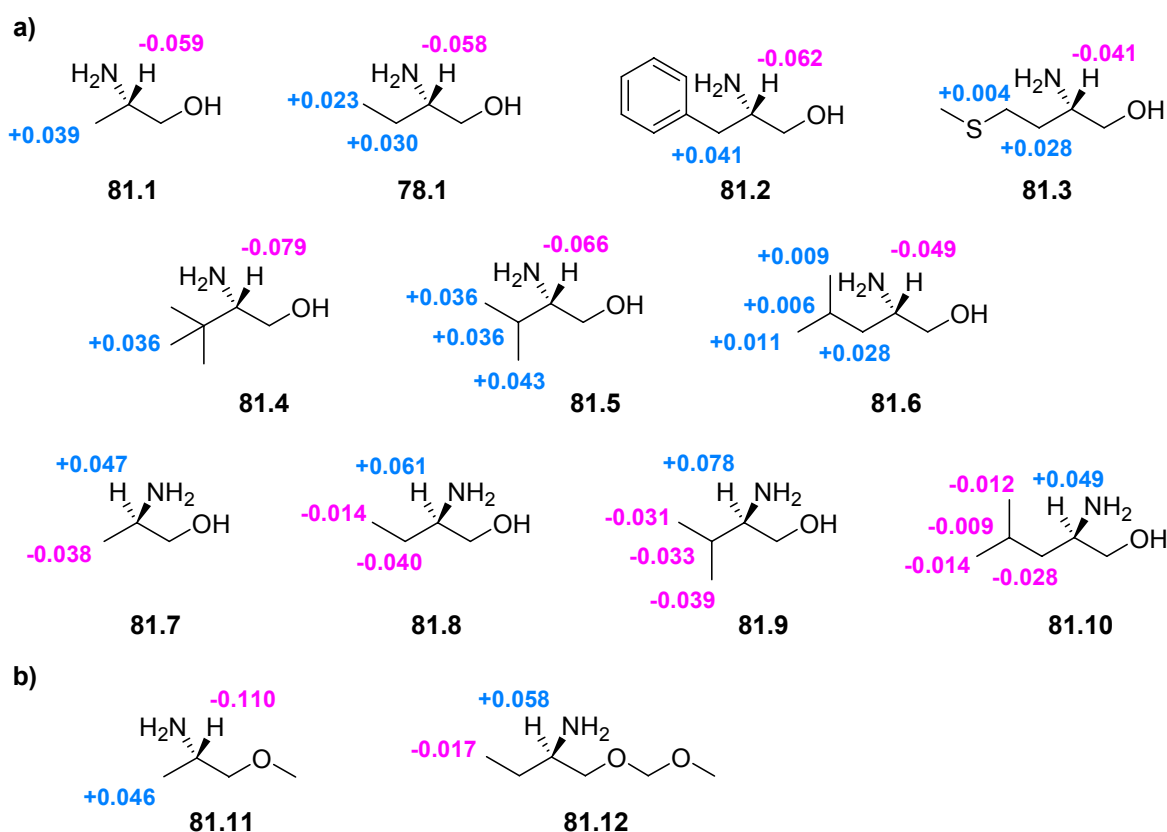
En todos los casos se ha comprobado que se obtienen las mismas distribuciones de signos de  $\Delta\delta^{RS}$  para el hidrógeno y grupos localizados en el carbono asimétrico de los  $\beta$ -aminoalcoholes [C(2')H y sustituyente L] que las obtenidas para los primeros compuestos

---

<sup>69</sup> a) Breitmaier, E.; Voelter, W. "Carbon-13 NMR Spectroscopy". 3ª ed.; VCH: Weinheim, 1987. b) Pretsch, E.; Bühlmann, P.; Affolter, C. "Structure Determination of Organic Compounds"; Springer: New York, 2000.

estudiados [(*R*)- y (*S*)-2-aminobutanol (**81.8** y **78.1**, respectivamente)], estando, por tanto, perfectamente de acuerdo con el modelo estructural mostrado en la Figura 79.

Se concluye, entonces, que los signos de  $\Delta\delta^{RS}$  para el hidrógeno del carbono quiral y para el grupo L constituyen una indicación fiable de su localización espacial en torno al centro quiral y pueden utilizarse para la determinación de la configuración absoluta de 1,2-aminoalcoholes y sus O-derivados.



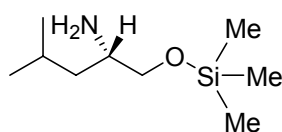
**Figura 81.** Valores y signos de  $\Delta\delta^{RS}$  (ppm) obtenidos experimentalmente para  $\beta$ -aminoalcoholes (a) y  $\beta$ -aminoéteres (b) con único estereocentro.<sup>70</sup>

Con la finalidad de establecer cuáles pudieran ser las limitaciones de este método, se estudiaron otros factores, tales como el impedimento estérico, en la formación de la asociación.

Con este fin, mediante el procedimiento estándar, se examinaron las asociaciones formadas entre los dos enantiómeros de la BPG y el trimetilsililéter **82.1** (Figura 82), que presenta un gran impedimento estérico alrededor del oxígeno. Como resultado de este

<sup>70</sup> Los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de los compuestos **78.1**, **81.1** y **81.5-81.10** se realizaron en un espectrómetro de 500 MHz. Mientras que los de los compuestos **81.2-81.4**, **81.11-81.12**, **82.1**, **83.1-83.5**, **84.1-84.2** y **85.1-85.2** se registraron a 250 MHz.

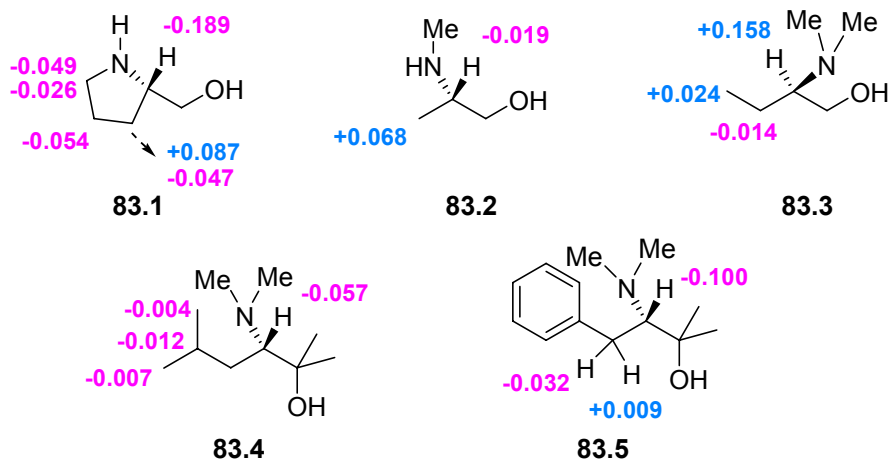
estudio se observaron valores de  $\Delta\delta^{RS}$  del orden similar al error experimental, lo que sugiere que la formación de la asociación está claramente impedida en este caso.<sup>71</sup>



82.1

**Figura 82.**  $\beta$ -aminoéter estéricamente impedido utilizado en este estudio.

Asimismo, se estudiaron  $\beta$ -aminoalcoholes con un grupo amino secundario o terciario en el centro asimétrico (Figura 83), obteniéndose conjuntos de valores para  $\Delta\delta^{RS}$  que no están de acuerdo con los esperados según la asociación mostrada en la Figura 79, siendo posible que, en estos casos, la geometría del complejo sea otra, distinta a la que se muestra en esa figura, y en la que el fenilo afecta de forma diferente y menos eficaz a los sustituyentes del centro quiral del aminoalcohol.

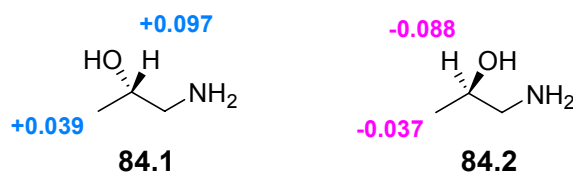


**Figura 83.** Valores de  $\Delta\delta^{RS}$  (ppm) obtenidos experimentalmente para  $\beta$ -aminoalcoholes con un grupo amino secundario o terciario en el centro asimétrico.

Otro caso diferente y que también se ha analizado, es aquel en el que el hidroxilo está ahora en el carbono asimétrico (Figura 84). Las distribuciones de signos de  $\Delta\delta^{RS}$  obtenidas son diferentes a las esperadas según la asociación que se muestra en la Figura 79,

<sup>71</sup> Es importante señalar que el grupo TMS puede influir mediante una combinación tanto de efectos estéricos como electrónicos.

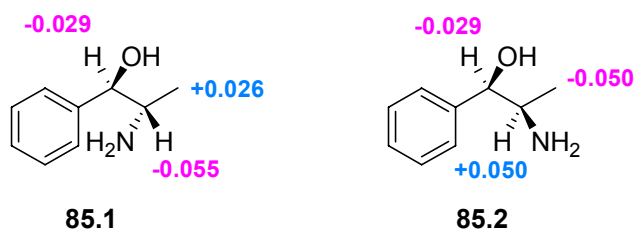
por lo que, en un principio, no pueden relacionarse con la configuración de la manera que se muestra en dicha figura.



**Figura 84.** Valores de  $\Delta\delta^{RS}$  (ppm) obtenidos experimentalmente para 1,2-aminoalcoholes con el grupo hidroxilo en el centro asimétrico.

Por último, se han estudiado 1,2-aminoalcoholes con dos centros asimétricos. El estudio se ha realizado sobre compuestos importantes desde el punto de vista biológico, tales como la norefedrina **85.1** y la norpseudoefedrina **85.2**.

Las distribuciones de signos obtenidas experimentalmente están de acuerdo con la estructura del complejo entre la BPG y el aminoalcohol mostrada en la Figura 79, tal y como se puede ver en la siguiente figura:



**Figura 85.** Valores de  $\Delta\delta^{RS}$  (ppm) obtenidos experimentalmente para 1,2-aminoalcoholes con dos centros asimétricos.

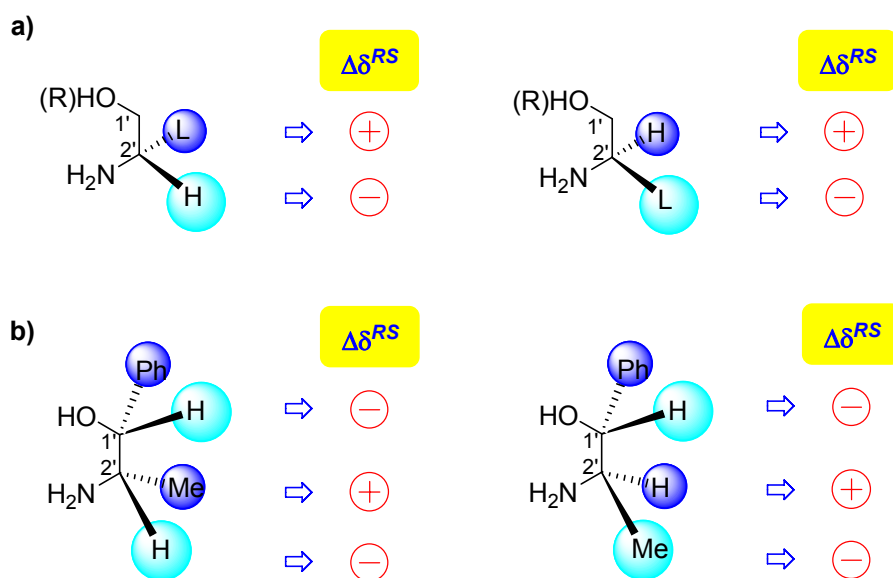
En conclusión, este método se puede aplicar a 1,2-aminoalcoholes con un grupo amino primario en el carbono asimétrico, sus aminoéteres e, incluso, a 1,2-aminoalcoholes con dos centros asimétricos.

En el caso de querer determinar la configuración absoluta de 1,2-aminoalcoholes con un grupo amino secundario o terciario en el centro asimétrico o aminoalcoholes con el grupo hidroxilo en el centro quiral, se recomienda utilizar otro procedimiento.

## PROCEDIMIENTO PARA LA ASIGNACIÓN DE LA CONFIGURACIÓN ABSOLUTA DE 1,2-AMINOALCOHOLES Y 1,2-AMINOÉTERES

El procedimiento experimental a seguir para la aplicación de este método puede resumirse en los siguientes pasos:

- Preparar en sendos tubos de RMN los dos complejos diastereoméricos en  $\text{CDCl}_3$ . En uno tendríamos una mezcla 1:1 de (*R*)-BPG/aminoalcohol quiral de configuración absoluta desconocida; y en el otro, la mezcla 1:1 con la (*S*)-BPG y el aminoalcohol de configuración absoluta desconocida.
- Registrar los dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$ .
- Comparar ambos espectros y calcular los signos y valores de  $\Delta\delta^{RS}$  para el hidrógeno del centro asimétrico (hidrógenos de los dos centros asimétricos en el caso de las norefedrinas) y para el grupo L.
- La localización espacial del hidrógeno en cuestión y del grupo L, así como su configuración absoluta, se deducen a partir de los signos de  $\Delta\delta^{RS}$  y del modelo mostrado en la Figura 86a (Figura 86b, en el caso de las norefedrinas).



**Figura 86.** a) Modelos gráficos para la asignación de la configuración absoluta de  $\beta$ -aminoalcoholes y  $\beta$ -aminoéteres, a partir de los signos de  $\Delta\delta^{RS}$  del hidrógeno del carbono asimétrico  $[\text{C}(2')\text{H}]$  y del grupo L. b) *Idem* para el par *sin/anti* de las norefedrinas, incluyendo el signo de  $\Delta\delta^{RS}$  del hidrógeno del otro carbono asimétrico  $[\text{C}(1')\text{H}]$ .

Es importante destacar que este procedimiento no sólo nos permite distinguir entre los enantiómeros *R* y *S* de los aminoalcoholes o aminoéteres con un único centro quiral, sino que nos permite, incluso, distinguir entre los cuatro posibles estereoisómeros de los aminoalcoholes con dos centros asimétricos (par *sin/anti* de las norefedrinas), ya que cuando se estudiaron los enantiómeros de las norefedrinas **85.1** y **85.2**, se obtuvieron los conjuntos de signos de  $\Delta\delta^{RS}$  opuestos.

## CONCLUSIONES

*La N-Boc-fenilglicina (BPG) es un buen CSA para la asignación de la configuración absoluta por RMN de  $^1\text{H}$  de 1,2-aminoalcoholes y sus carboéteres, a través de la formación de sus complejos en el tubo de RMN usando  $\text{CDCl}_3$  como disolvente.*

*La ventaja de este método, cuando lo comparamos con los procedimientos que utilizan CDAs, reside en su simplicidad ya que no son necesarias ni derivatizaciones, ni cualquier tipo de manipulación o purificación de la muestra. Además, es una técnica muy atractiva, ya que permite el análisis de sustratos en cantidades muy pequeñas, a microescala.*

*Si lo comparamos con otros métodos descritos en la bibliografía que utilizan CSAs para la asignación de la configuración absoluta, su principal ventaja es que se analizan las señales de un buen número de hidrógenos a ambos lados del centro quiral. Como se ha dicho anteriormente, de esta manera es fácil saber cuándo no es aplicable el método porque, en esos casos, se producen distribuciones anómalas de signos de  $\Delta\delta^{RS}$ . Además, sólo se necesita un equivalente de CSA para obtener unas diferencias de desplazamiento químico significativas.*

*Por último, cabe destacar que la BPG es comercial, con un precio muy razonable y da lugar a un espectro bastante limpio de señales.*

*Sin embargo, a pesar de todas estas ventajas, la magnitud de los valores de  $\Delta\delta^{RS}$  es en general pequeña, aunque suficiente para llevar a cabo la asignación de la configuración. A pesar de ello, nos proponemos explorar otros métodos (CDAs) para obtener valores de  $\Delta\delta^{RS}$  más grandes en cuanto a magnitud que permitan realizar la asignación de la configuración con mayores garantías.*

*Determinación de la configuración  
absoluta de aminoalcoholes utilizando  
MPA como CDA*

## Capítulo 4

*Determinación de la configuración absoluta  
de 1,2-aminoalcoholes secundario/  
secundario*



## INTRODUCCIÓN

Como se ha expuesto anteriormente, los métodos desarrollados para determinar la configuración absoluta de compuestos monofuncionales, no pueden ser aplicados directamente a compuestos polifuncionales si se derivatizan simultáneamente todos sus grupos funcionales.<sup>53</sup>

Determinar la configuración de los dos centros presentes en un aminoalcohol con ambos grupos funcionales (hidroxilo y amino) en centros asimétricos, como si se tratase de un alcohol secundario o una amina primaria aislados, supone un método laborioso, ya que solamente puede haber una unidad de auxiliar quiral presente en el sustrato. Esto supone que el otro grupo funcional (hidroxilo o amino) debe estar protegido antes de realizar la asignación de la configuración absoluta. Este proceso de análisis supone un trabajo largo y experimentalmente laborioso ya que los centros asimétricos deben ser estudiados uno a uno.

Buscamos, por tanto, un método que permita la posibilidad de determinar la configuración de todos los centros al mismo tiempo, mediante la introducción del auxiliar quiral simultáneamente en los dos grupos funcionales (hidroxilo y amino).

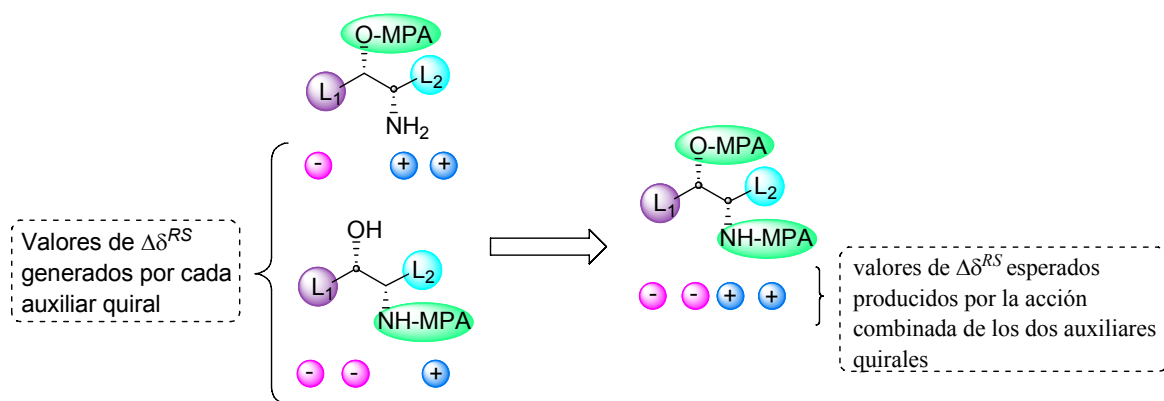
Este proceso requiere solamente dos operaciones: 1) derivatización de los dos grupos funcionales con los dos enantiómeros (*R*)- y (*S*)- del auxiliar quiral (MPA); 2) comparación de los espectros de RMN de los dos *bis*-derivados de MPA obtenidos.<sup>72</sup>

Naturalmente, los signos y valores de  $\Delta\delta^{RS}$  van a ser el resultado de la acción combinada de los efectos apantallantes/desapantallantes causados por los dos auxiliares quirales presentes en la molécula (Figura 87) y éstos, a su vez, van a depender de la configuración absoluta de los centros quirales donde estén situados.

A lo largo de este capítulo mostraremos cómo los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de los *bis*-derivados de (*R*)- y (*S*)-MPA nos dan la suficiente información para correlacionar la configuración absoluta del auxiliar quiral (conocida) con la del aminoalcohol (desconocida) de forma totalmente fiable.<sup>72</sup>

---

<sup>72</sup> Leiro, V.; Freire, F.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *Chem. Commun.* **2005**, 44, 5554.



**Figura 87.** Combinación de los efectos producidos por los dos MPA presentes en un 1,2-aminoalcohol.

Empezaremos describiendo las principales conformaciones de los *bis*-derivados de MPA de los cuatro posibles diastereoisómeros de un aminoalcohol con los dos grupos funcionales (hidroxilo y amino) en centros quirales, junto con la correspondiente distribución de apantallamientos/desapantallamientos y consiguientes signos de los valores de  $\Delta\delta^{RS}$ .

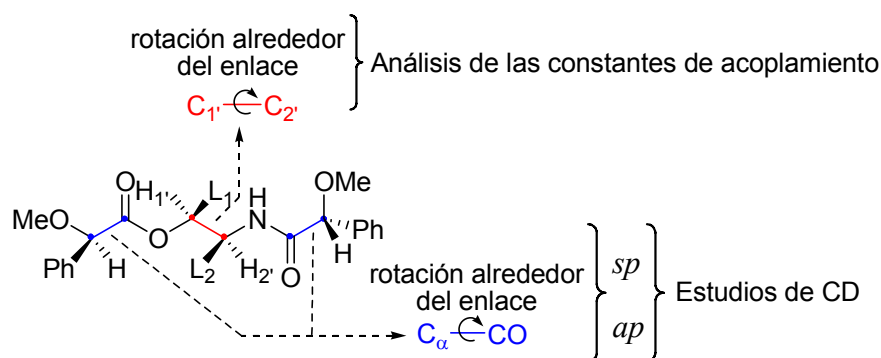
Seguidamente, se validarán las predicciones realizadas con una serie de 1,2-aminoalcoholes de configuración absoluta conocida, sacando conclusiones acerca de cómo los espectros de RMN de los *bis*-derivados de MPA se correlacionan con la configuración absoluta del aminoalcohol a analizar, lo que nos permitirá determinar la configuración del aminoalcohol a partir de dichos espectros de RMN.

## ANÁLISIS CONFORMACIONAL. PRINCIPALES CONFÓRMEROS DE LOS *BIS*-DERIVADOS DE MPA DE 1,2-AMINOALCOHOLES CON DOS CENTROS QUIRALES

Los procedimientos para la asignación de la configuración absoluta de un alcohol secundario o amina primaria quiral en  $\alpha$  mediante RMN se basan en la existencia de una preferencia conformacional y unos efectos en la RMN asociados a esa estructura (Figuras 18, 19 y 32). Por lo tanto, el primer paso consiste en determinar la identidad de la conformación más representativa desde el punto de vista de RMN. El equilibrio conformacional y los efectos observados en los desplazamientos químicos en RMN han sido estudiados mediante minimizaciones de energía, cálculos de estructura, cálculos de desplazamiento químico, estudios de dicroísmo circular, baja temperatura y RMN dinámica.<sup>29,34</sup>

Los principales procesos conformacionales que deberían ser analizados en el caso de los *bis*-derivados de MPA de los 1,2-aminoalcoholes, son aquellos que envuelven el estudio de las rotaciones alrededor de los enlaces  $C\alpha-CO$  de los fragmentos pertenecientes al MPA y los enlaces  $C(1')-C(2')$  (Figura 88). El primero de ellos se refiere a la parte del auxiliar dentro de la molécula y es el que da lugar a los confórmeros *sp* (metoxilo y carbonilo *sinperiplanares*) y *ap* (metoxilo y carbonilo *antiperiplanares*) y que pueden ser analizados mediante dicroísmo circular.<sup>1</sup> Estos confórmeros son especialmente importantes porque indican qué sustituyentes del aminoalcohol van a estar apantallados en cada caso.

Por otra parte, la rotación alrededor del enlace  $C(1')-C(2')$  determina la posición relativa de un auxiliar respecto al otro (*gauche*, *anti*, etc.) y está relacionado con la propia estructura del sustrato. Para su estudio, analizaremos las constantes de acoplamiento<sup>62</sup> entre  $H(1')$  y  $H(2')$  (Figura 88).



**Figura 88.** Principales procesos conformacionales en el estudio de 1,2-aminoalcoholes.

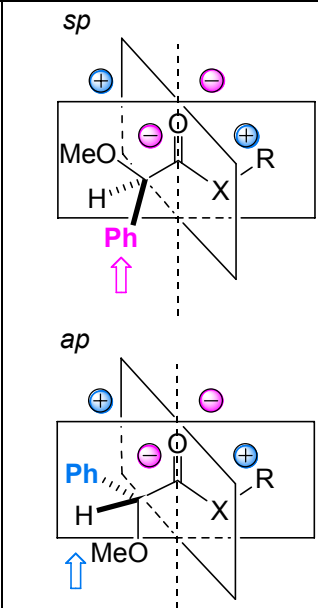
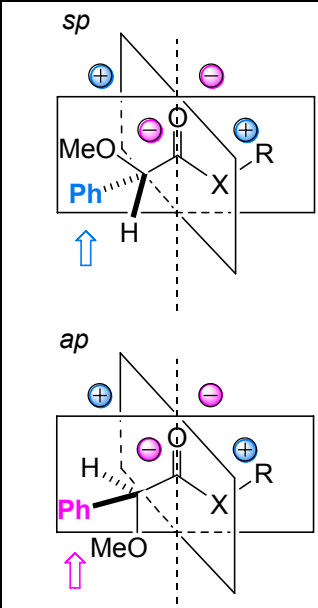
### Preferencia conformacional para el enlace C<sub>α</sub>—CO

Los espectros de CD de los ésteres y amidas derivados de (*R*)-MPA y (*S*)-MPA presentan un efecto Cotton a 226 nm, asociado a una transición n-π del grupo carbonilo,<sup>39,40</sup> de tal manera que para los ésteres derivados de (*R*)-MPA el efecto Cotton es negativo, mientras que los derivados de (*S*)-MPA lo presentan positivo, reflejando en cada caso la configuración del centro quiral del MPA.

En el caso de las amidas, el efecto Cotton de las derivadas de (*R*)-MPA es positivo, presentándolo negativo las derivadas del enantiómero (*S*)- del MPA.

De acuerdo con las reglas del octante recogidas en la bibliografía<sup>1,73,2b</sup> (Figura 89), el efecto Cotton de cada conformero de un éster o amida de MPA tiene signos contrarios. En el caso de un derivado de (*R*)-MPA, éster o amida, el conformero *sp* presenta un efecto Cotton negativo, mientras que el *ap* lo presenta positivo (Figura 89). En el caso de un derivado de (*S*)-MPA sucede lo contrario: el conformero *sp* presenta un efecto Cotton positivo y el *ap* negativo (Figura 89).

<sup>73</sup> Barth, G.; Voelter, W.; Mosher, H. S.; Bunnenberg, E.; Djerassi, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92:4, 875.

	(R)-MPA		(S)-MPA	
Confórmero	<i>sp</i>	<i>ap</i>	<i>sp</i>	<i>ap</i>
Efecto Cotton	negativo	positivo	positivo	negativo
				

**Figura 89.** Efectos Cotton<sup>74</sup> de los diferentes confórmeros de los derivados de MPA y reglas del octante.

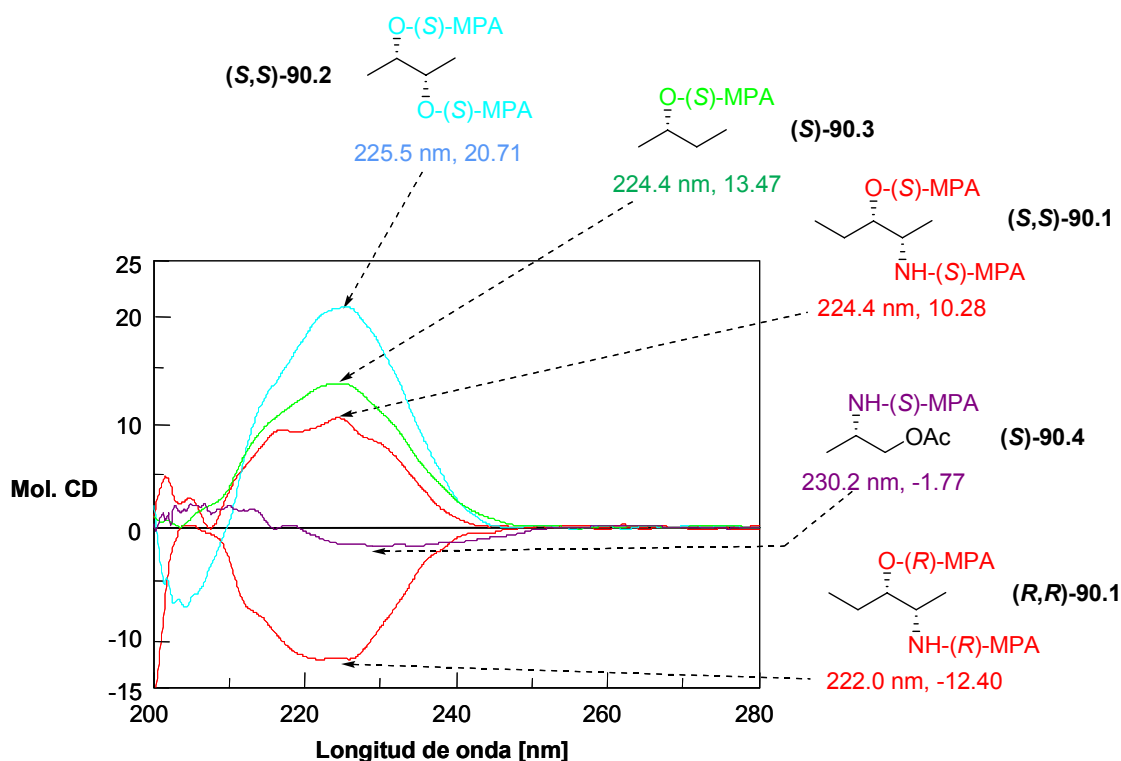
Dado que el espectro de CD de un derivado de MPA es la media ponderada de la contribución al espectro de CD de cada confórmero aislado ( $\Delta\epsilon^{sp}$ ,  $\Delta\epsilon^{ap}$ ) y la población en la que se encuentra en el equilibrio ( $p^{sp}$ ,  $p^{ap}$ ), tal y como se ve en la ecuación [5], cada derivado de MPA poseerá un efecto Cotton del mismo signo que el confórmero predominante en el equilibrio. En el caso de los ésteres dicho confórmero es el *sp*, por lo tanto, presentarán un efecto Cotton negativo los derivados de (R)-MPA y positivo los de (S)-MPA. Como en el caso de las amidas de MPA el confórmero predominante en el equilibrio es el *ap*, ocurrirá lo contrario: las derivadas de (R)-MPA presentarán un efecto Cotton positivo, mientras que será negativo para las derivadas de (S)-MPA.

$$\Delta\epsilon = \Delta\epsilon^{sp} p^{sp} + \Delta\epsilon^{ap} p^{ap} \quad [5]$$

<sup>74</sup> El signo del efecto Cotton viene determinado por el cuadrante que ocupa el fenilo.

En el caso de los aminoalcoholes, estudiamos la composición conformacional alrededor del enlace  $C\alpha-CO$  analizando los espectros de CD de los *bis*-derivados de (*R*)- y (*S*)-MPA del (2*S*,3*S*)-2-amino-3-pentanol (**90.1**), elegido como sustrato representativo.

En la Figura 90 se muestran los espectros de CD de los *bis*-derivados de (*R*)- y (*S*)-MPA del (2*S*,3*S*)-2-amino-3-pentanol (**90.1**) y de los derivados de (*S*)-MPA del (2*S*,3*S*)-butanodiol (**90.2**), (*S*)-2-butanol (**90.3**) y del acetato de (*S*)-2-aminopropilo (**90.4**).



**Figura 90.** Espectros de CD de los *bis*-derivados de (*R*)- y (*S*)-MPA del (2*S*,3*S*)-2-amino-3-pentanol (**90.1**) y de los derivados de (*S*)-MPA del (2*S*,3*S*)-butanodiol (**90.2**), (*S*)-2-butanol (**90.3**) y del acetato de (*S*)-2-aminopropilo (**90.4**) [MeOH, concentración del orden de  $10^{-5}$  M].

En los espectros de CD de los derivados de (*S*)-MPA del diol **90.2** y del alcohol secundario **90.3** se observa un efecto Cotton positivo (Figura 90) como consecuencia de una mayoritaria población del conformero *sp*; mientras que en el caso de los derivados de (*R*)-MPA, el efecto Cotton es negativo, de acuerdo también con la mayor población del conformero *sp*. La coincidencia en el signo del efecto Cotton de los derivados de MPA de un diol con los de un monoalcohol, es indicativo de que los auxiliares quirales en un diol se colocan preferentemente en una conformación *sp*, al igual que en el caso de los ésteres de MPA de monoalcoholes.<sup>36</sup>

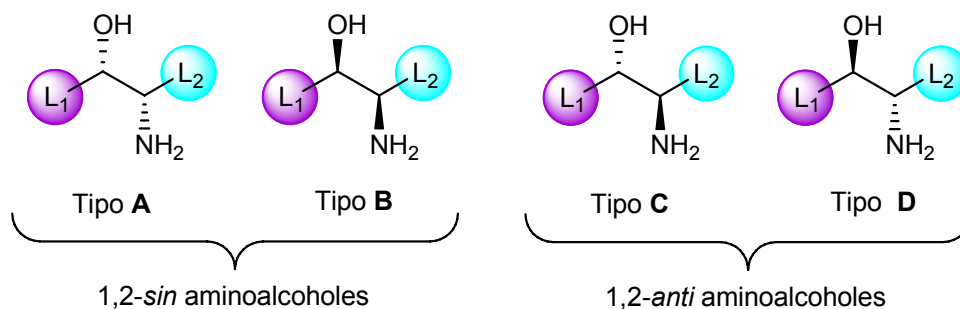
En el caso de la amida de (*S*)-MPA del compuesto **90.4** el efecto Cotton observado es negativo, mientras que la derivada de (*R*)-MPA lo presenta positivo, tal y como era de esperar, teniendo en cuenta la mayor población del conformero *ap*.

Al analizar los espectros de CD obtenidos para el *bis*-derivado de (*S*)-MPA del aminoalcohol **90.1** observamos un efecto Cotton positivo, pero menor que el observado para el éster de (*S*)-MPA del (*S*)-2-butanol (**90.3**). En el caso del *bis*-derivado de (*R*)-MPA, el efecto Cotton observado es negativo, pero menor (en valor absoluto) que el del éster de (*R*)-MPA de un monoalcohol. Todo esto nos indica que el auxiliar quiral que está colocado en el grupo hidroxilo del aminoalcohol va a estar preferentemente en una conformación *sp*, mientras que será la *ap* la conformación preferente del auxiliar que está sobre el grupo amino.

Como la intensidad del efecto Cotton de la conformación *sp* es mayor que la de la *ap* y, además, presentan signos contrarios, ambos efectos se restarán, lo que significa que, efectivamente, tal y como se puede observar en la Figura 90, el efecto Cotton global observado en el espectro de CD de un derivado de MPA de un aminoalcohol dado será del mismo signo que el observado para el derivado de MPA de un monoalcohol (conformación *sp* predominante), pero de menor intensidad.

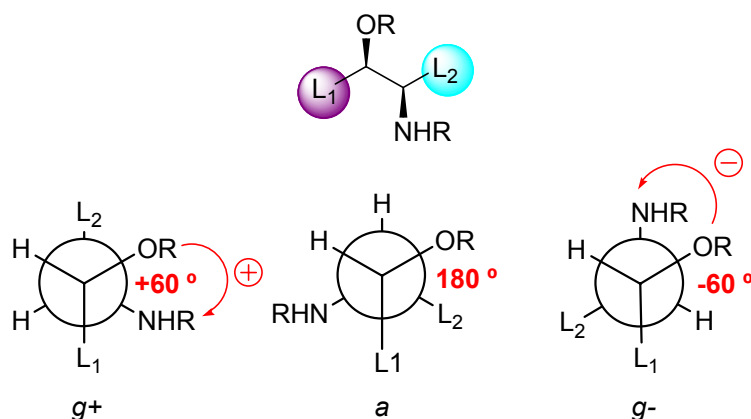
### Preferencia conformacional para el enlace C(1')—C(2'): Análisis de Constantes de Acoplamiento

Los 1,2-aminoalcoholes con los dos grupos funcionales (hidroxilo y amino) en carbonos asimétricos, pueden presentar cuatro estereoisómeros diferentes. Para simplificar su estudio, los hemos llamado Tipos A-D, tal y como se indica en la Figura 91.



**Figura 91.** Nomenclatura de las cuatro posibles estereoquímicas de 1,2-aminoalcoholes con los dos grupos funcionales en centros secundarios.

De la rotación alrededor del enlace C(1')—C(2') se obtienen tres conformeros representativos llamados  $g^+$ ,  $g^-$ , y  $a$ . El conformero  $g^+$  tiene el grupo éster y amida a  $+60^\circ$ , en el conformero  $g^-$  se encuentran a  $-60^\circ$  y en el conformero  $a$  a  $180^\circ$  (Figura 92).



**Figura 92.** Conformeros representativos para los *bis*-derivados de MPA de un *sin* aminoalcohol de Tipo B.

Para saber cuál de estos tres conformeros es el más representativo, se analizan las constantes de acoplamiento entre H(1') y H(2') de los *bis*-derivados de MPA de los aminoalcoholes de configuración absoluta conocidos mostrados en las Figuras 98 y 102.

La Tabla 6 muestra los valores de las constantes de acoplamiento, así como los valores de los ángulos diédricos<sup>75</sup> obtenidos. Como se puede ver, los valores de  $J$  varían considerablemente con la estructura del aminoalcohol. Por ejemplo, en el caso del *bis*-derivado de (*R*)-MPA de un *sin*-1,2-aminoalcohol Tipo B, se pueden encontrar valores de  $J$  que van desde los 1.4 Hz como es el caso del (2*S*,3*R*)-2-amino-3-hidroxi-4-metilpentanoato de metilo (**98.8**), hasta los 6.3 Hz obtenidos para el (1*R*,2*R*)-2-amino-1-fenilpropanol (**98.10**). Esto indica claramente que existe una diferencia conformacional entre estos dos sustratos. Así, para el primero de ellos (1.4 Hz) se obtienen valores de  $82^\circ$  y  $90^\circ$  para el ángulo diédrico, ambos indicativos de que estamos ante conformeros  $g^+$  y/o  $a$ ; mientras que para el segundo valor de  $J$  (6.3 Hz) se tienen ángulos de  $30^\circ$  o  $136^\circ$ , indicativos de que estamos ante una conformación  $g^+$  y/o  $a$ , en el caso del primero, y  $g^-$  en el del segundo.

Este cambio de conformación en función de la estructura del sustrato se observa también al analizar los espectros de CD de los dibenzoatos **93.1** y **93.2** (Figura 93). Ambos

<sup>75</sup> a) El ángulo diédrico viene definido por los átomos H1'—C1'—C2'—H2'. b) Los ángulos se calcularon mediante la ecuación de Karplus-Altona usando el programa Sweet J, de G. Balacco-Menarini Ricerche Spa. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **1996**, 36, 885.



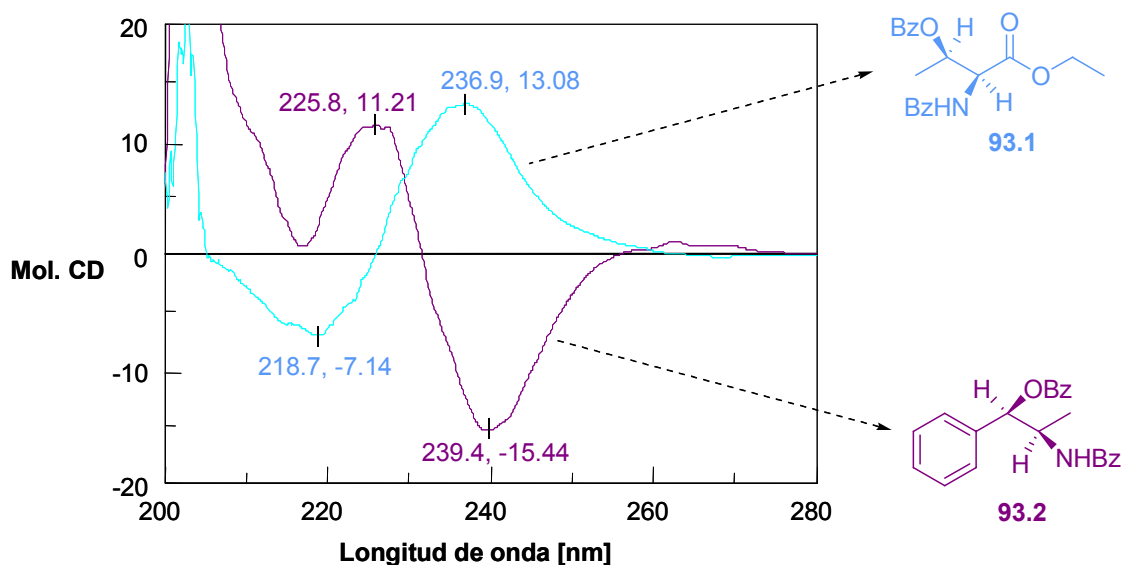
presentan curvas completamente diferentes, indicativas de conformaciones muy distintas. En el caso del benzoato **93.1** se espera una conformación tipo  $g^+$  ( $CD^+$ ), mientras que para el **93.2**, la conformación esperada es la  $g^-$  ( $CD^-$ ) [Figura 92].

**Tabla 6.** Valores experimentales de  $^3J_{H1'-H2'}$  y ángulos diedros (entre paréntesis) de los *bis*-derivados de (*R*)- y (*S*)-MPA de los 1,2-aminoalcoholes **90.1**, **98.1-98.11** y **102.1-102.6**.

$^3J_{H1'-H2'} (\theta)^a$

Configuración relativa	Aminoalcohol	<i>Bis</i> -derivado de ( <i>R</i> )-MPA	<i>Bis</i> -derivado de ( <i>S</i> )-MPA
<i>Sin</i> Tipo A	<b>90.1</b>	3.9 (50/120)	2.5 (63/108)
	<b>98.1</b>	2.0 (69/103)	1.0 (86)
	<b>98.2</b>	1.8 (72/100)	1.1 (86)
<i>Sin</i> Tipo B	<b>98.3</b>	2.5 (63/108)	3.9 (50/120)
	<b>98.4</b>	2.4 (64/110)	2.4 (64/110)
	<b>98.5</b>	2.4 (64/110)	2.3 (65/106)
	<b>98.6</b>	2.9 (59/112)	3.2 (56/115)
	<b>98.7</b>	2.5 (63/108)	2.3 (65/106)
	<b>98.8</b>	1.4 (82/90)	1.9 (70/101)
	<b>98.9</b>	4.5 (45/124)	3.9 (50/120)
	<b>98.10</b>	6.3 (30/136)	5.7 (35/133)
	<b>98.11</b>	2.5 (63/108)	2.3 (65/106)
<i>Anti</i> Tipo C	<b>102.1</b>	3.6 (53/118)	4.0 (49/121)
	<b>102.2</b>	5.0 (41/128)	6.0 (32/135)
	<b>102.3</b>	5.2 (40/129)	6.3 (30/136)
	<b>102.4</b>	5.9 (33/134)	6.3 (30/136)
<i>Anti</i> Tipo D	<b>102.5</b>	4.6 (43/125)	3.7 (52/118)
	<b>102.6</b>	6.3 (30/136)	5.9 (33/134)

<sup>a</sup>El ángulo puede ser positivo o negativo para cada valor de  $J$ . Los valores próximos a  $60^\circ$  se corresponden con el conformero  $g^+$  o  $a$ , mientras que los valores próximos a  $180^\circ$  se corresponden con el conformero  $g^-$ .



**Figura 93.** Espectros de CD de los dibenzoatos **93.1** y **93.2**.

Estos resultados indican que no existe la misma preferencia conformacional, alrededor del enlace  $C(1')-C(2')$ , para todos los aminoalcoholes A-D (Figura 91). Afortunadamente, el análisis de las consecuencias en RMN de los dos procesos conformacionales que se acaban de discutir (rotación alrededor de los enlaces  $C(1')-C(2')$  y  $C\alpha-CO$ ) muestra que sólo es realmente importante la rotación alrededor del enlace  $C\alpha-CO$  en la parte del auxiliar del *bis*-derivado de MPA.

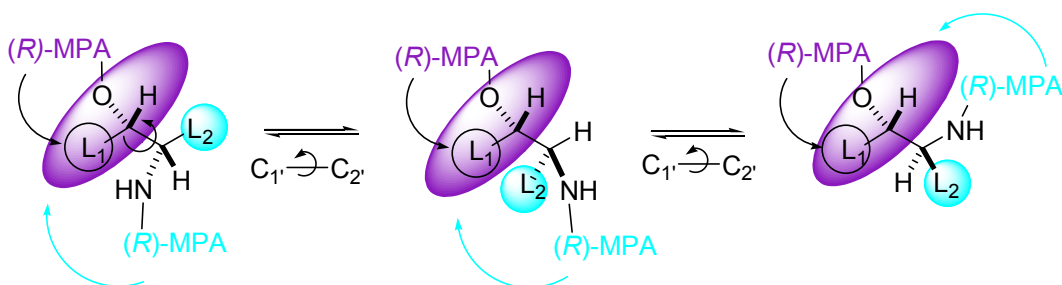
De hecho, al examinar la geometría de los *bis*-derivados de MPA de estos aminoalcoholes, se encuentra que el patrón de apantallamiento/desapantallamiento de los sustituyentes e hidrógenos de los centros asimétricos del aminoalcohol está exclusivamente determinado por la configuración absoluta de los mismos y de las unidades de MPA, así como por la conformación preferida alrededor del enlace  $C\alpha-CO$  de los fragmentos de MPA.

Por ejemplo, en el *bis*-derivado de (*R*)-MPA del aminoalcohol Tipo A mostrado en la Figura 94a, sólo  $L_1$  y  $H\alpha(L_1)$  están apantallados por los anillos aromáticos y este hecho es independiente del rotámero considerado en torno al enlace  $C(1')-C(2')$ . A la misma conclusión se llega analizando el *bis*-derivado de (*S*)-MPA, siendo ahora  $L_2$  y  $H\alpha(L_2)$  los grupos apantallados (Figura 94b).

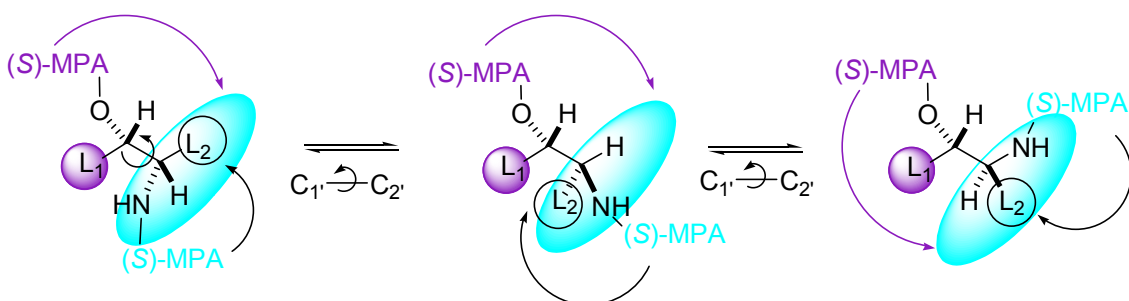
Un análisis similar para el caso de los aminoalcoholes Tipos B, C y D permite concluir que, en todos los casos, existe un grupo de hidrógenos que están más apantallados en uno de los derivados que en el otro, independientemente de la conformación en torno al

enlace C(1')—C(2'); esto nos permite establecer una correlación entre el espectro de RMN ( $\Delta\delta^{RS}$ ) y el tipo de estructura del aminoalcohol (configuración absoluta).

**a) grupos apantallados: L<sub>1</sub>, H $\alpha$ (L<sub>1</sub>)**



**b) grupos apantallados: L<sub>2</sub>, H $\alpha$ (L<sub>2</sub>)**



**Figura 94.** a) Grupos apantallados en los tres principales conformeros generados por rotación del enlace C(1')-C(2') en los *bis*-derivados de (*R*)-MPA. b) *Idem* para los *bis*-derivados de (*S*)-MPA.

## ESTUDIOS DE RMN

### Apantallamientos esperados para los *bis*-derivados de MPA de *sin*-1,2-aminoalcoholes

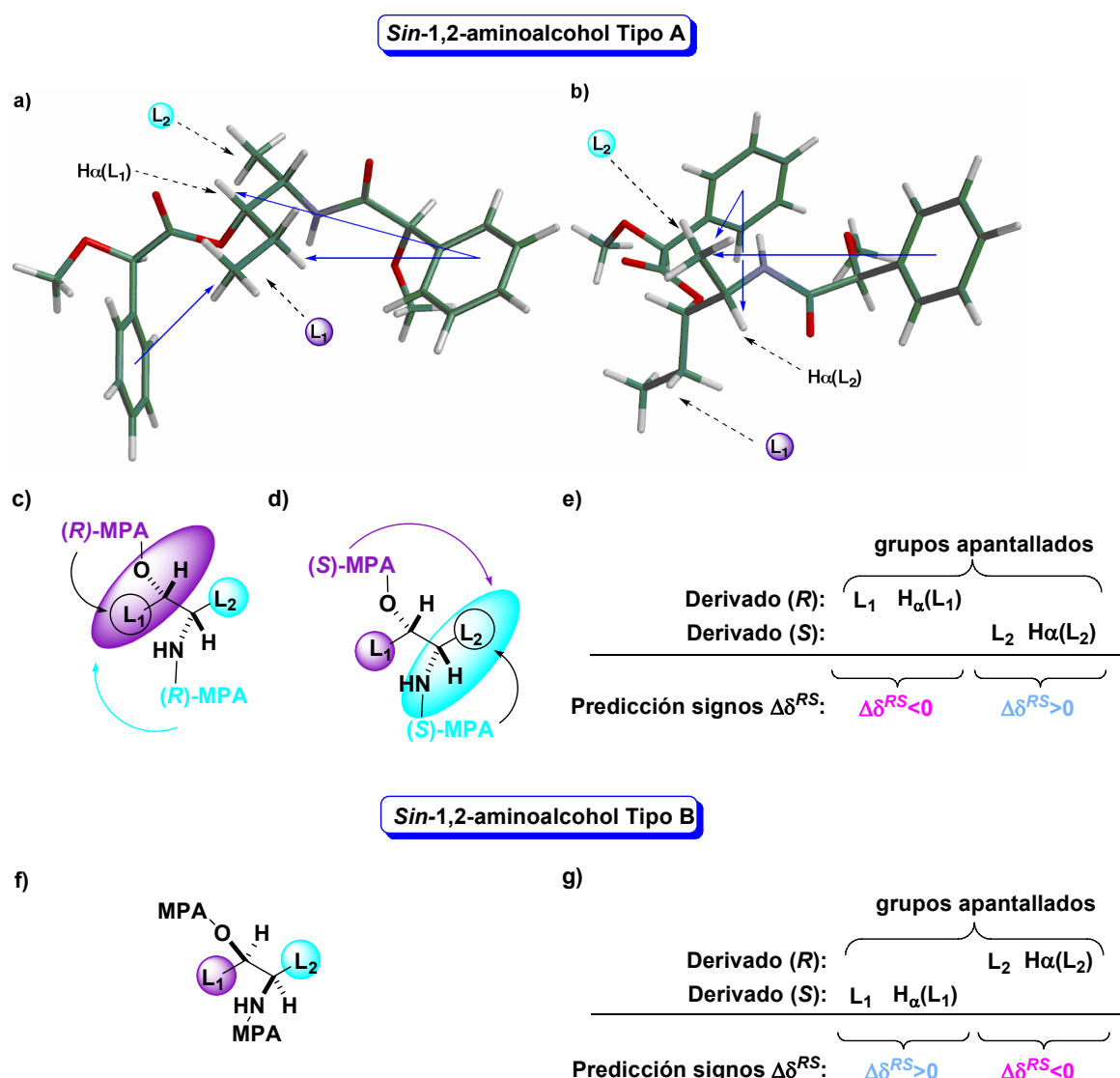
Los resultados anteriores nos permitirán evaluar la contribución de cada auxiliar al proceso global de apantallamiento/desapantallamiento que experimenta la molécula y predecir los signos de las diferencias de desplazamiento químico observadas entre los espectros del *bis*-(*R*)- y el *bis*-(*S*)-derivado de un aminoalcohol ( $\Delta\delta^{RS}$ ).

Así, en el *bis*-derivado de (*R*)-MPA de un *sin*-1,2-aminoalcohol con estructura Tipo A, los fenilos apantallan al sustituyente L<sub>1</sub> y al H $\alpha$ (L<sub>1</sub>), mientras que L<sub>2</sub> y H $\alpha$ (L<sub>2</sub>) no se ven

afectados (Figuras 95a y 95c). Los fenilos, en el *bis*-derivado de (*S*)-MPA (Figuras 95b y 95d), apantallan a  $L_2$  y  $H\alpha(L_2)$ , no afectando a  $L_1$  y  $H\alpha(L_1)$ .

Por lo tanto, en el *bis*-derivado de (*R*)-MPA de un *sin*-1,2-aminoalcohol de Tipo A los grupos  $L_1$  y  $H\alpha(L_1)$  estarán más apantallados que en el *bis*-derivado de (*S*)-MPA, por lo que, al comparar los espectros de RMN de ambos derivados para calcular las diferencias de desplazamiento químico de estos grupos, nos encontraremos con unos valores de  $\Delta\delta^{RS} < 0$  :  $\Delta\delta^{RS}(L_1) < 0$  y  $\Delta\delta^{RS}[H\alpha(L_1)] < 0$  (Figura 95e).

Mientras que, como  $L_2$  y  $H\alpha(L_2)$  están más apantallados en el *bis*-derivado de (*S*)-MPA, presentarán unos  $\Delta\delta^{RS} > 0$  :  $\Delta\delta^{RS}(L_2) > 0$  y  $\Delta\delta^{RS}[H\alpha(L_2)] > 0$  (Figura 95e).



**Figura 95.** Distribución de los efectos apantallantes y signos de los valores de  $\Delta\delta^{RS}$  de los *bis*-derivados de MPA de un *sin*-aminoalcohol.

El mismo razonamiento aplicado al aminoalcohol enantiómero del anterior (configuración Tipo B, Figura 95f) da lugar a signos de  $\Delta\delta^{RS}$  opuestos a los obtenidos para el aminoalcohol de configuración Tipo A estudiado previamente. De tal manera que ahora,  $L_2$  y  $H\alpha(L_2)$  estarán más apantallados en el *bis*-derivado de (*R*)-MPA que en el del (*S*)-MPA, dando lugar a signos de  $\Delta\delta^{RS} < 0$  :  $\Delta\delta^{RS}(L_2) < 0$  y  $\Delta\delta^{RS}[H\alpha(L_2)] < 0$ ; mientras que,  $L_1$  y  $H\alpha(L_1)$  se encontrarán más apantallados en el *bis*-derivado de (*S*)-MPA que en el del (*R*)-MPA, presentando unos  $\Delta\delta^{RS} > 0$  :  $\Delta\delta^{RS}(L_1) > 0$  y  $\Delta\delta^{RS}[H\alpha(L_1)] > 0$  (Figura 95g).

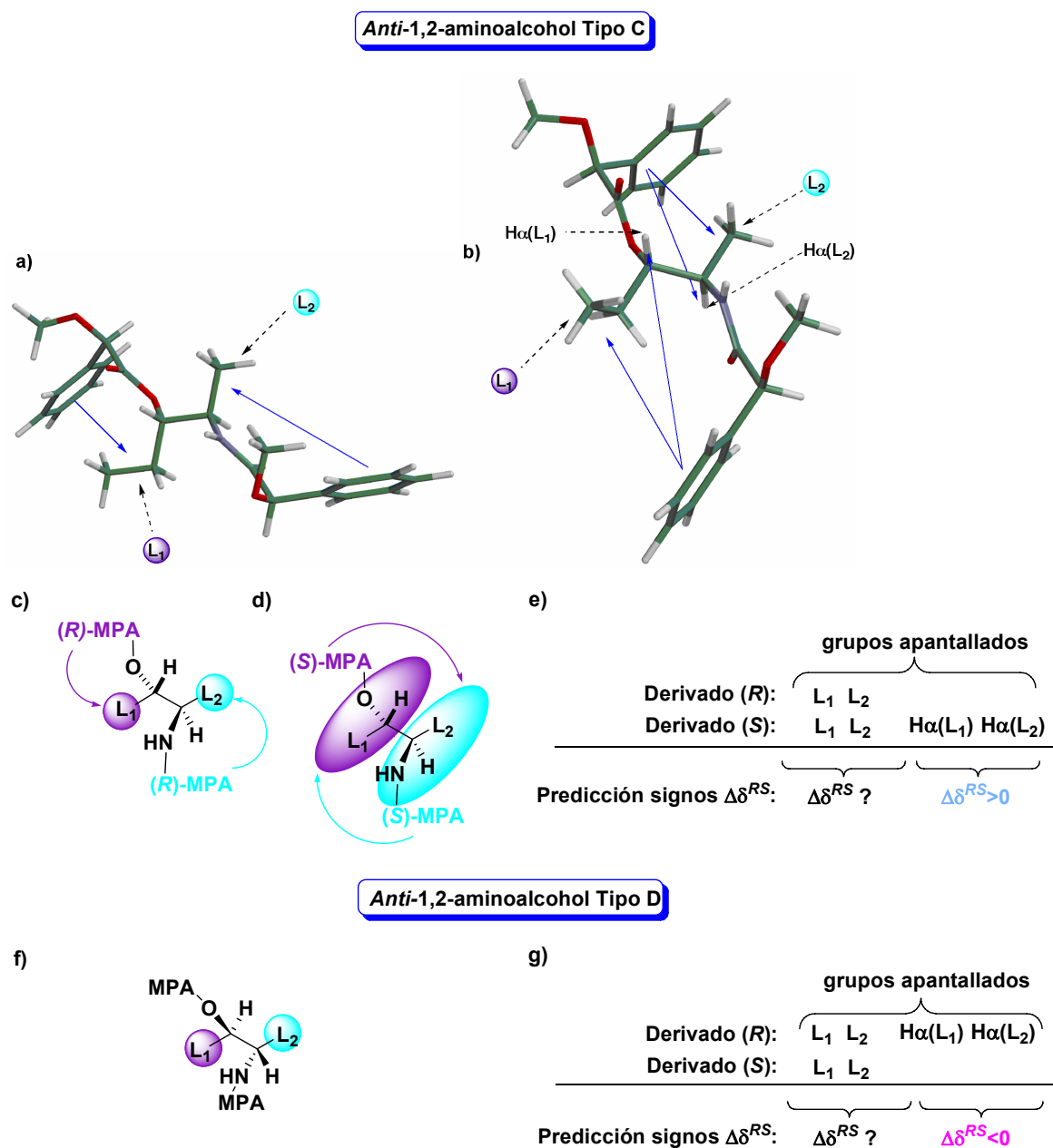
### **Apantallamientos esperados para los *bis*-derivados de MPA de *anti*-1,2-aminoalcoholes**

Un análisis similar de la distribución de los efectos apantallantes en los *bis*-derivados de (*R*)- y (*S*)-MPA de *anti*-1,2-aminoalcoholes con estructuras Tipo C y Tipo D, muestra los siguientes resultados: en el *bis*-derivado de (*R*)-MPA de un aminoalcohol de estereoquímica Tipo C, los fenilos apantallan a los sustituyentes  $L_1$  y  $L_2$  (Figuras 96a y 96c), mientras que en el *bis*-derivado de (*S*)-MPA todos los sustituyentes del aminoalcohol se encontrarán apantallados:  $L_1$ ,  $H\alpha(L_1)$ ,  $L_2$  y  $H\alpha(L_2)$  (Figuras 96b y 96d).

Por lo tanto, en el *bis*-derivado de (*S*)-MPA de un *anti*-aminoalcohol Tipo C, los hidrógenos  $H\alpha(L_1)$  y  $H\alpha(L_2)$  estarán más apantallados que en el *bis*-derivado de (*R*)-MPA, mientras que los sustituyentes  $L_1$  y  $L_2$  estarán apantallados en ambos derivados.

En consecuencia, al comparar los espectros de RMN de los dos derivados nos encontraremos con valores de  $\Delta\delta^{RS} > 0$  para ambos hidrógenos:  $\Delta\delta^{RS}[H\alpha(L_1)] > 0$  y  $\Delta\delta^{RS}[H\alpha(L_2)] > 0$  (Figura 96e).

En lo que respecta a los sustituyentes  $L_1$  y  $L_2$ , como están apantallados tanto en el *bis*-derivado de (*R*)-MPA como en el del (*S*)-MPA, no es posible conocer con exactitud cuáles son los desplazamientos que experimentan, por lo que no podremos establecer una correlación fiable entre el desplazamiento químico de estos sustituyentes y la configuración del aminoalcohol.

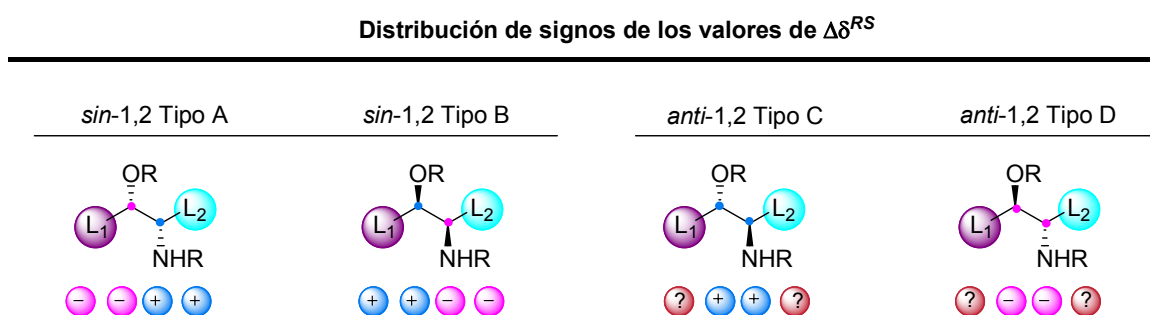


**Figura 96.** Distribución de los efectos apantallantes y signos de los valores de  $\Delta\delta^{RS}$  de los *bis*-derivados de MPA de un *anti*-aminoalcohol.

El conjunto de signos de  $\Delta\delta^{RS}$ , para los sustituyentes del aminoalcohol enantiómero (*anti* de configuración Tipo D, Figura 96f), serán los contrarios a los obtenidos para el aminoalcohol de Tipo C que acabamos de analizar. Ahora, los dos hidrógenos, Hα(L<sub>1</sub>) y Hα(L<sub>2</sub>), estarán más apantallados en el *bis*-derivado de (R)-MPA que en el del (S)-MPA, por lo que, sus valores de  $\Delta\delta^{RS}$  serán negativos:  $\Delta\delta^{RS}[\text{H}\alpha(\text{L}_1)] < 0$  y  $\Delta\delta^{RS}[\text{H}\alpha(\text{L}_2)] < 0$  (Figura 96g).

De nuevo podemos observar que tanto  $L_1$  como  $L_2$  están apantallados en ambos derivados, por lo que sus desplazamientos químicos y, por tanto, los signos de  $\Delta\delta^{RS}$  no podrán ser correlacionados con la configuración absoluta del aminoalcohol.

La Figura 97 ilustra gráficamente todas las conclusiones a las que hemos llegado en estos dos últimos apartados. En ella se muestran las distribuciones de signos de  $\Delta\delta^{RS}$  características para cada uno de los cuatro estereoisómeros posibles de un 1,2-aminoalcohol.

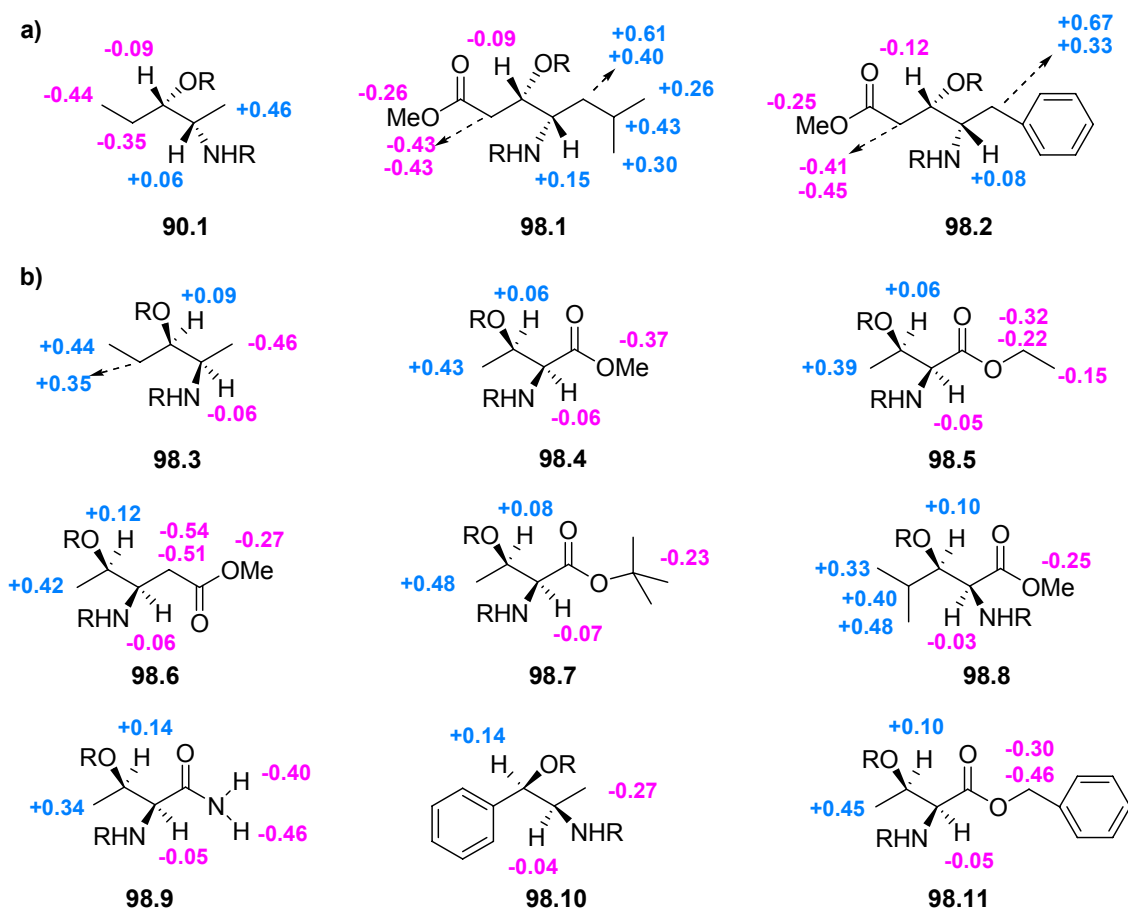


**Figura 97.** Distribución de signos de los valores de  $\Delta\delta^{RS}$  para los *bis*-derivados de MPA de los cuatro posibles estereoisómeros de un 1,2-aminoalcohol.

### Los espectros de RMN de *sin*-1,2-aminoalcoholes

La verificación experimental de las predicciones anteriores se llevó a cabo analizando los espectros de RMN de los *bis*-derivados de (*R*)- y (*S*)-MPA de una serie representativa de *sin*- y *anti*-1,2-aminoalcoholes de configuración absoluta conocida. La serie incluye moléculas de gran importancia biológica, tales como la norpseudofedrina **98.10** (*sin*) y la norefedrina **102.5** (*anti*), las estatinas **98.1** (*sin*) y **102.3** (*anti*), las fenilestatinas **98.2** (*sin*), **102.4** (*anti*) y **102.6** (*anti*), así como otras estructuras representativas (Figuras 98 y 102).

Los *sin*-1,2-aminoalcoholes de configuración Tipo A y Tipo B, que se han utilizado en este estudio, así como los valores de  $\Delta\delta^{RS}$  obtenidos para los mismos, se muestran en las Figuras 98a y 98b, respectivamente.



**Figura 98.** a) Valores y signos de  $\Delta\delta^{RS}$  (ppm) para los *bis*-derivados de MPA de los *sin*-1,2-aminoalcoholes Tipo A. b) *Idem* para los *bis*-derivados de MPA de los *sin*-1,2-aminoalcoholes Tipo B.

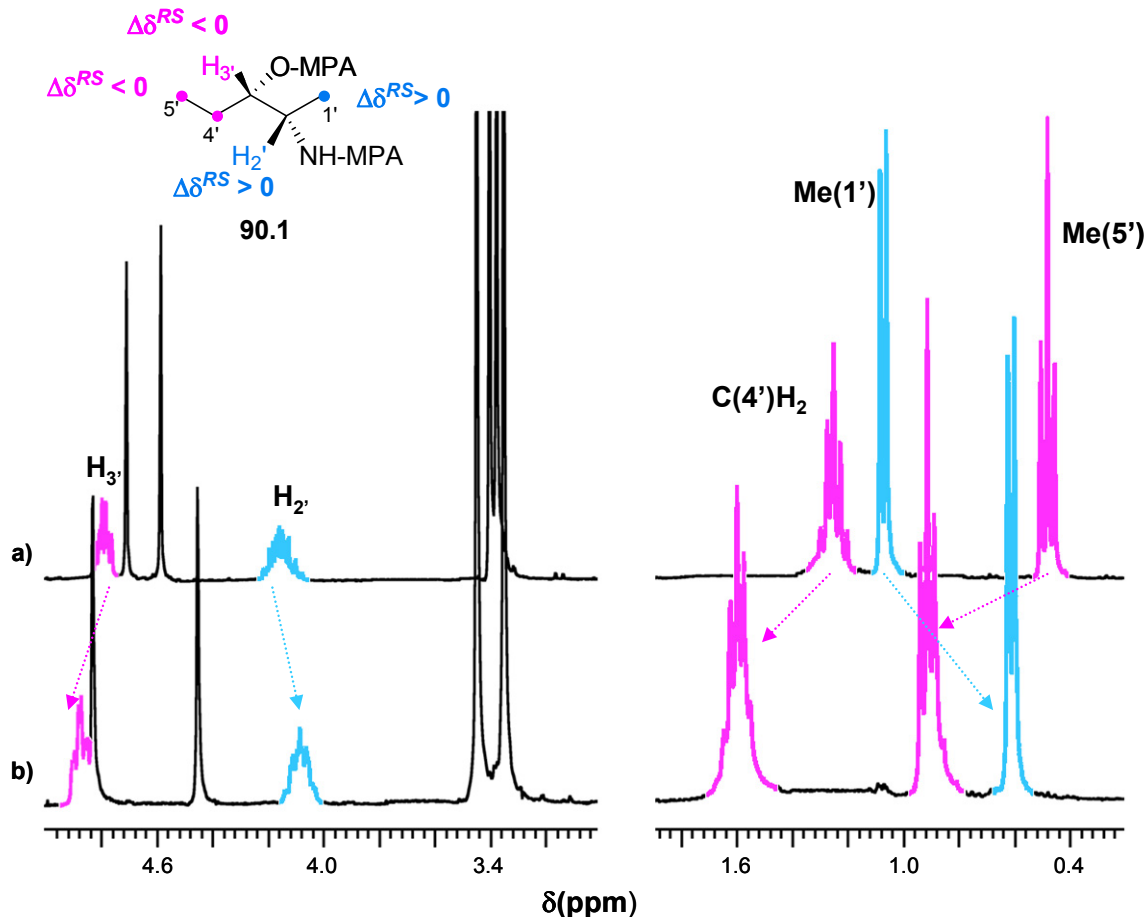
A modo de ejemplo, los espectros de RMN de los *bis*-derivados de (*R*)- y (*S*)-MPA de los aminoalcoholes **90.1** y **98.3** se muestran en las Figuras 99 y 100. En ellas, efectivamente, podemos ver los movimientos de señales esperados según los razonamientos anteriores.

Así, en el caso del aminoalcohol **90.1**, vemos como el H(2') [ $H\alpha(L_2)$ ] experimenta un notable apantallamiento ( $\Delta\delta^{RS} = +0.06$  ppm) cuando vamos del *bis*-(*R*)- al *bis*-(*S*)-derivado (Figuras 99a y 99b); mientras que el otro hidrógeno, H(3') [ $H\alpha(L_1)$ ], se desapantalla ( $\Delta\delta^{RS} = -0.09$  ppm).

Estos movimientos corresponden, inequívocamente, a los predichos para los hidrógenos de los centros asimétricos de un 1,2-aminoalcohol de configuración Tipo A (Figuras 95e y 97).

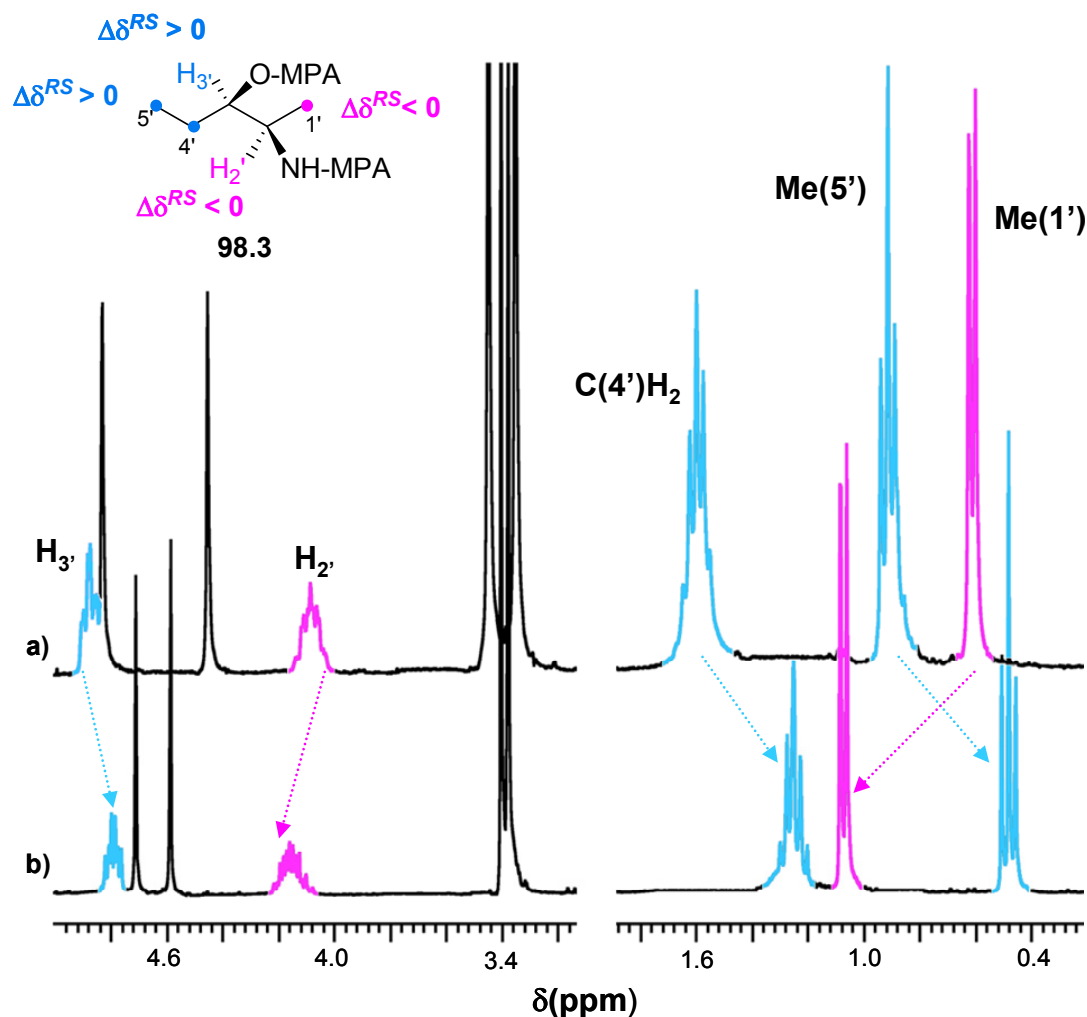


Las señales de L<sub>1</sub> y L<sub>2</sub> corroboran la asignación: el metilo Me(1') [L<sub>2</sub>] se desplaza a campo alto ( $\Delta\delta^{RS} = +0.46$  ppm), mientras que el grupo etilo [L<sub>1</sub>] lo hace a campo bajo [ $\Delta\delta^{RS} = -0.35$  y  $-0.44$  ppm, para C(4')H<sub>2</sub> y Me(5'), respectivamente].



**Figura 99.** a) Selección del espectro de RMN de <sup>1</sup>H del *bis*-derivado de (*R*)-MPA del (2*S*,3*S*)-2-amino-3-pentanol (**90.1**, *Sin* Tipo A). b) *Idem* del *bis*-derivado de (*S*)-MPA.

En el caso del aminoalcohol **98.3**, enantiómero del anterior, se puede observar que los movimientos de las señales son los contrarios y, como consecuencia, también lo es el conjunto de signos de  $\Delta\delta^{RS}$  obtenido (Figuras 100a y 100b).



**Figura 100.** a) Parte del espectro de RMN de  $^1H$  del *bis*-derivado de *(R)*-MPA del (2*R*,3*R*)-2-amino-3-pentanol (**98.3**, *Sin* Tipo B). b) *Idem* del *bis*-derivado de *(S)*-MPA.

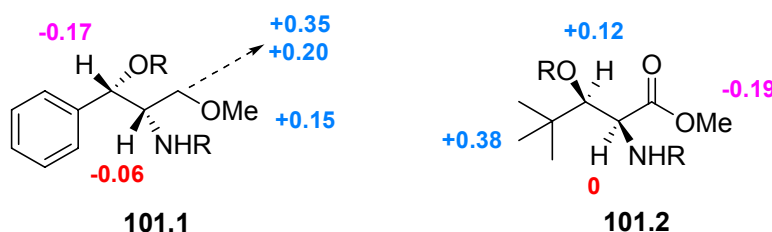
En todos los ejemplos estudiados, a excepción de dos casos, los signos de  $\Delta\delta^{RS}$  obtenidos experimentalmente para todos los hidrógenos se corresponden perfectamente con los discutidos anteriormente para cada uno de los dos posibles isómeros de los *sin*-1,2-aminoalcoholes, que, como hemos visto, presentan conjuntos de signos de  $\Delta\delta^{RS}$  opuestos entre ellos (Figura 97).

Esta correspondencia entre las predicciones y los resultados experimentales demuestra experimentalmente que, efectivamente, existe una correlación entre la configuración absoluta y los signos de  $\Delta\delta^{RS}$ , así como la gran utilidad de este procedimiento para distinguir entre los dos enantiómeros de un *sin*-1,2-aminoalcohol.

Los aminoalcoholes **101.1** (configuración Tipo A) y **101.2** (configuración Tipo B) constituyen la dos únicas excepciones que nos hemos encontrado en este trabajo en el que hemos estudiado un total de veinte aminoalcoholes secundario/secundario. En ambos

casos, sólo el hidrógeno situado en  $\alpha$  al grupo amino [ $H\alpha(L_2)$ ] presenta un comportamiento distinto al esperado.

En el caso del compuesto **101.1**, el  $\Delta\delta^{RS}$  obtenido experimentalmente para dicho hidrógeno es negativo cuando, según las predicciones realizadas previamente, debería de ser positivo por tratarse de un *sin*-1,2-aminoalcohol de configuración Tipo A. La ausencia de movimiento de la señal del hidrógeno  $H(2')$  que se observa al comparar el espectro de RMN de  $^1H$  del *bis*-derivado de (*R*)-MPA con el del *bis*-derivado de (*S*)-MPA del aminoalcohol **101.2** [ $\Delta\delta^{RS} = 0$ ], tampoco es de esperar para un *sin*-1,2-aminoalcohol de configuración Tipo B, para el que se esperaría un  $\Delta\delta^{RS} < 0$ , como ya se ha visto anteriormente.



**Figura 101.** Valores y signos de  $\Delta\delta^{RS}$  (ppm) para los *bis*-derivados de MPA de los dos *sin*-1,2-aminoalcoholes Tipo A y Tipo B que constituyen excepción.

La presencia de un grupo altamente polar (metoxilo) en el carbono contiguo al centro quiral en el que está situado la amina en el compuesto **101.1** y la presencia de un grupo voluminoso (*terc*-butilo) en el caso del **101.2** pueden ser los responsables del gran cambio de conformación que experimentan estos aminoalcoholes cuando los comparamos con otros aminoalcoholes de sus mismas configuraciones. De hecho, los valores experimentales obtenidos para las  $^3J_{H1'-H2'}$  de los *bis*-derivados de MPA de estos aminoalcoholes (Tabla 7) son muy distintos a los que presentan los *bis*-derivados de los demás aminoalcoholes (Tabla 6).

Por tanto, en estos casos, estos cambios tan bruscos de conformación pueden provocar que los apantallamientos y desapantallamientos debidos al fenilo en el compuesto **101.1** y al carbonilo en el **101.2**, compitan con los producidos por los fenilos de ambos MPA y originen una distribución de signos de  $\Delta\delta^{RS}$  distinta a la esperada.

**Tabla 7.** Valores experimentales de  $^3J_{H1'-H2'}$  obtenidos para los *bis*-derivados de (*R*)- y (*S*)-MPA de los 1,2-aminoalcoholes **101.1** y **101.2**.

$^3J_{H1'-H2'} (\theta)^a$

Configuración relativa	Aminoalcohol	Bis-derivado de ( <i>R</i> )-MPA	Bis-derivado de ( <i>S</i> )-MPA
<i>Sin</i> Tipo A	<b>101.1</b>	7.5 (16/145)	7.2 (20/143)
<i>Sin</i> Tipo B	<b>101.2</b>	0.5 (85)	0.9 (85)

<sup>a</sup>El ángulo puede ser positivo o negativo para cada valor de  $J$ .

### Los espectros de RMN de *anti*-1,2-aminoalcoholes

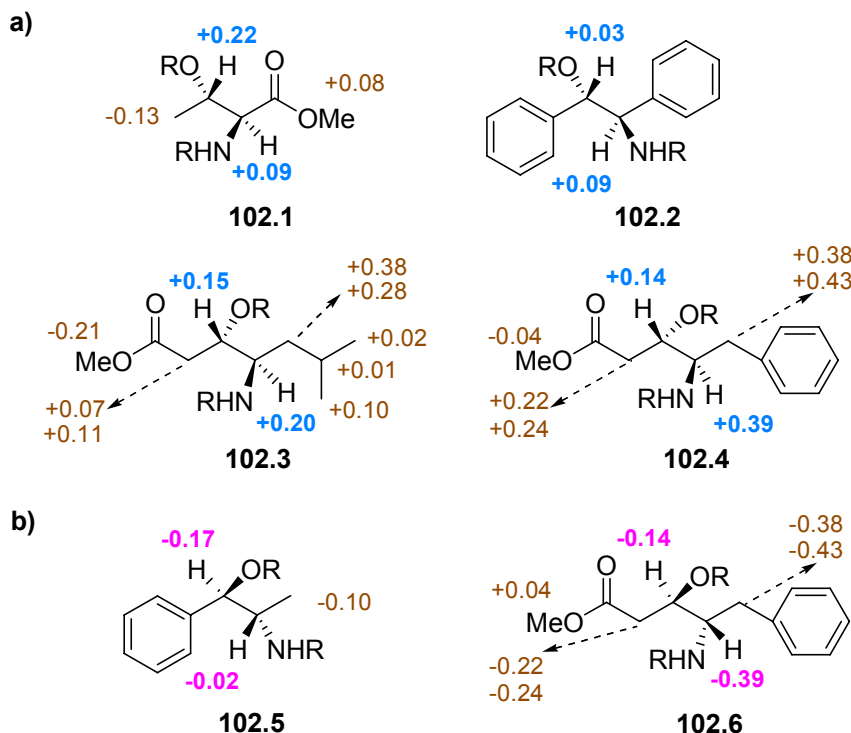
De forma similar a la anterior, los espectros de RMN de los *bis*-derivados de (*R*)- y (*S*)-MPA de todos los *anti*-1,2-aminoalcoholes estudiados, de configuraciones Tipo C y Tipo D (Figuras 102a y 102b), muestran unas distribuciones de signos de  $\Delta\delta^{RS}$  para los hidrógenos  $H\alpha(L_1)$  y  $H\alpha(L_2)$  que están perfectamente de acuerdo con las predichas en apartados anteriores para este tipo de 1,2-aminoalcoholes.

Así, los *anti*-1,2-aminoalcoholes de la Figura 102a (de configuración Tipo C) presentan, en todos los casos, valores de  $\Delta\delta^{RS}$  positivos para los hidrógenos de los centros asimétricos [ $H\alpha(L_1)$  y  $H\alpha(L_2)$ ], mientras que los aminoalcoholes de la Figura 102b, de configuración Tipo D, muestran valores de  $\Delta\delta^{RS}$  negativos para dichos hidrógenos.

Esta tendencia demuestra experimentalmente la correlación entre la configuración absoluta y los signos de  $\Delta\delta^{RS}$ , así como la gran utilidad de este procedimiento para distinguir entre los dos enantiómeros de un *anti*-1,2-aminoalcohol en base a los desplazamientos químicos de los hidrógenos  $H\alpha(L_1)$  y  $H\alpha(L_2)$ .

Los datos presentados en las Figuras 102a y 102b también confirman que tal correlación no puede ser establecida con los  $\Delta\delta^{RS}$  de  $L_1$  y  $L_2$ , ya que vemos que algunos compuestos (**102.3**, **102.4** y **102.6**) presentan signos idénticos de  $\Delta\delta^{RS}$  para la mayoría de los hidrógenos de ambos sustituyentes  $L_1$  y  $L_2$  e, incluso, coexisten signos de  $\Delta\delta^{RS}$  positivos y negativos dentro del mismo sustituyente. Es evidente que, en estas situaciones, no es posible asociar los signos de  $\Delta\delta^{RS}$  debidos a  $L_1$  y  $L_2$  con una disposición espacial

particular, consecuentemente, no son válidos para realizar la asignación de la configuración.

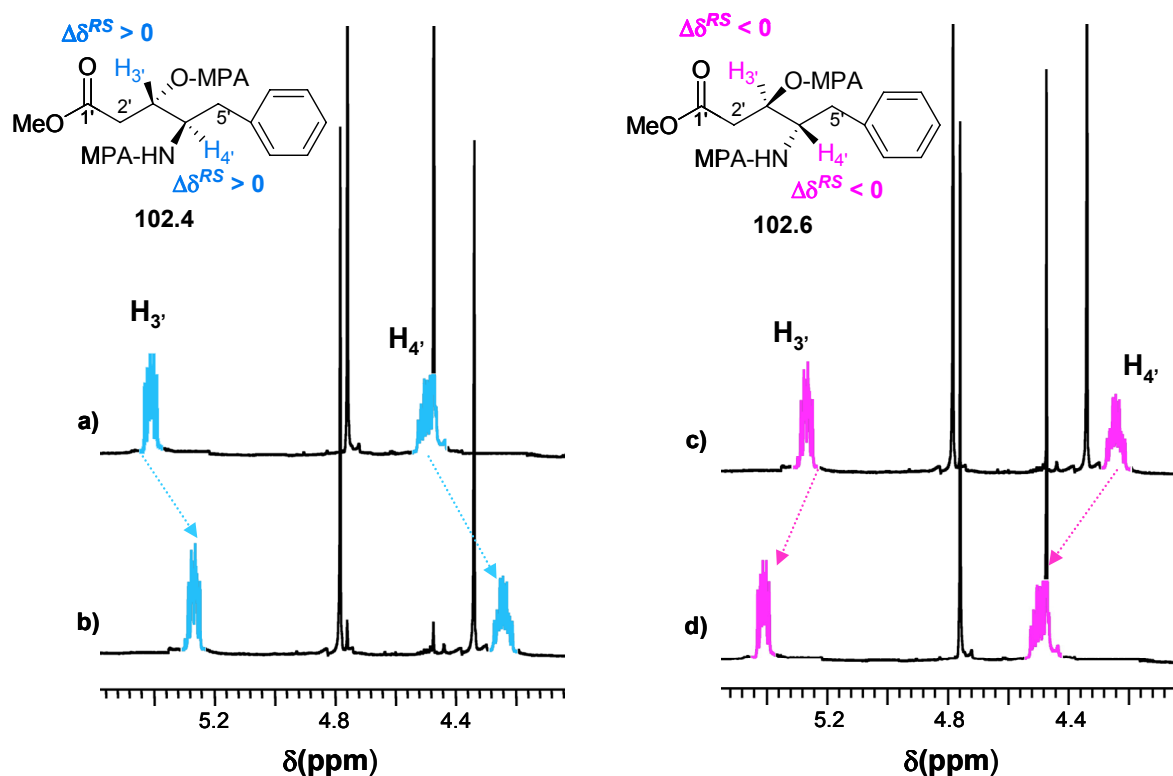


**Figura 102.** a) Valores y signos de  $\Delta\delta^{RS}$  (ppm) para los *bis*-derivados de MPA de los *anti*-1,2-aminoalcoholes Tipo C. b) Valores de  $\Delta\delta^{RS}$  (ppm) para los *bis*-derivados de MPA de los *anti*-1,2-aminoalcoholes Tipo D.

Los espectros de los *bis*-(*R*)- y *bis*-(*S*)-derivados de MPA de los aminoalcoholes **102.4** y **102.6**, que se muestran en la Figura 103, sirven para ilustrar los resultados anteriores. En ambos casos, las señales de los hidrógenos se mueven de acuerdo con los apantallamientos predichos previamente.

Así, en el caso del aminoalcohol **102.4**, vemos como los dos hidrógenos de los centros quirales experimentan un notable apantallamiento en el *bis*-(*S*)-derivado cuando lo comparamos con el *bis*-(*R*)- ( $\Delta\delta^{RS} = +0.14$  ppm para H(3') [ $H\alpha(L_1)$ ] y +0.39 para H(4') [ $H\alpha(L_2)$ ] [Figuras 103a y 103b]. Los signos positivos para los valores de  $\Delta\delta^{RS}$  de ambos hidrógenos indican, inequívocamente, que se trata de un *anti* 1,2-aminoalcohol de configuración Tipo C.

En el caso del aminoalcohol **102.6**, enantiómero del anterior, se observa que los movimientos de las señales de esos hidrógenos son justamente los contrarios, por lo que los signos de sus  $\Delta\delta^{RS}$  también son los opuestos (negativos para ambos hidrógenos) (Figuras 103c y 103d).



**Figura 103.** a) Selección del espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del *bis*-derivado de (*R*)-MPA **102.4** (*Anti* Tipo C). b) *Idem* del *bis*-derivado de (*S*)-MPA. c) *Idem* del *bis*-derivado de (*R*)-MPA **102.6** (*Anti* Tipo D). d) *Idem* del *bis*-derivado de (*S*)-MPA.

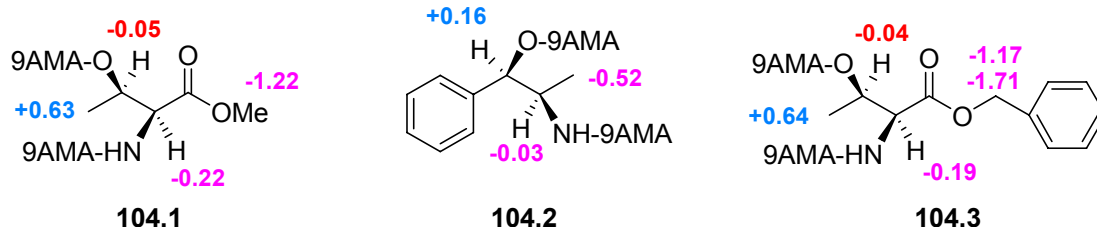
Por último, cabe comentar que la falta de fiabilidad a la hora de determinar la configuración absoluta de los dos centros asimétricos de un aminoalcohol, por aplicación, por separado, del modelo de alcoholes secundarios al grupo hidroxilo y el de aminas primarias quirales en  $\alpha$  al grupo amino, es evidente en varios ejemplos de las Figuras 102a y 102b. Por ejemplo, los compuestos **102.1** y **102.3-102.6** presentan signos idénticos de  $\Delta\delta^{RS}$  para los dos sustituyentes unidos directamente al carbono asimétrico, de tal manera que con estos datos no se puede llevar a cabo una asignación fiable de la configuración por aplicación, en cada caso, del modelo para compuestos monofuncionales.

## RMN de los *bis*-derivados de 9-AMA de 1,2-aminoalcoholes con dos centros quirales

Como se ha visto en capítulos anteriores, los ácidos arilmetoxiacéticos (AMAAs; Figura 21) que contienen anillos de naftilo y antrilo en lugar de fenilo producen efectos apantallantes más intensos que el MPA y, consecuentemente, una mejor separación de las señales para cada uno de los diastereoisómeros. Este efecto es principalmente importante cuando se usa el 9-AMA en el estudio de alcoholes secundarios y 1,n-dioles, porque los valores de  $\Delta\delta^{RS}$  son del orden de dos, tres y hasta cuatro veces mayores que los obtenidos con MPA.<sup>29,30</sup>

Sin embargo, en las amidas de 9-AMA las distribuciones de signos de  $\Delta\delta^{RS}$  no son homogéneas y no guardan relación con la configuración absoluta de la amina, posiblemente debido a que las poblaciones de las conformaciones *sp* y *ap* sean similares.

No obstante, decidimos probar este CDA como auxiliar quiral para el caso de los 1,2-aminoalcoholes que nos ocupan en este capítulo. Algunos ejemplos, junto con los  $\Delta\delta^{RS}$  obtenidos, se muestran en la Figura 104.



**Figura 104.** Valores y signos de  $\Delta\delta^{RS}$  (ppm) para los *bis*-derivados de 9-AMA de *sin*-1,2-aminoalcoholes Tipo B.

Como se puede observar, las distribuciones de signos de  $\Delta\delta^{RS}$  obtenidas experimentalmente no son homogéneas. Por ello, se descarta el uso de 9-AMA como reactivo para determinar la configuración de estos aminoalcoholes.

## RMN de los *bis*-derivados de MPA de 1,2-aminoalcoholes con dos centros quirales a baja temperatura

Hemos visto que en el caso de algunos compuestos monofuncionales (alcoholes secundarios) es posible determinar la configuración absoluta usando sólo un derivado [*bis*-(*R*)- o *bis*-(*S*)-MPA], en lugar de los dos, por disminución de la temperatura,<sup>41</sup> gracias a que este cambio modifica las poblaciones relativas de los conformeros *sp/ap* presentes en el equilibrio.

Más recientemente y como ya hemos visto, en nuestro grupo de investigación se ha aplicado este concepto a compuestos polifuncionales tales como 1,2-dioles secundario/secundario<sup>43a</sup> y 1,2-dioles quirales en  $\beta$ .<sup>43b</sup>

En este trabajo se le ha aplicado a los compuestos polifuncionales objeto de este capítulo: los 1,2-aminoalcoholes secundario/secundario. Por tanto, se ha analizado el comportamiento a baja temperatura de los *bis*-derivados de (*R*)- y (*S*)-MPA de estos 1,2-aminoalcoholes, con el fin de intentar establecer un protocolo que nos permitiera llevar a cabo la asignación de su configuración absoluta usando un único derivado.

Para ello se han registrado los espectros de RMN de los *bis*-derivados de (*R*)- y (*S*)-MPA de todos los aminoalcoholes estudiados en este capítulo (Figuras 98 y 102) a diferentes temperaturas:<sup>76</sup> 298, 233, 213 y 183 K, se han calculado los cambios experimentados en los desplazamientos químicos<sup>77</sup> y se han expresado en términos de  $\Delta\delta^{T1T2}$ .

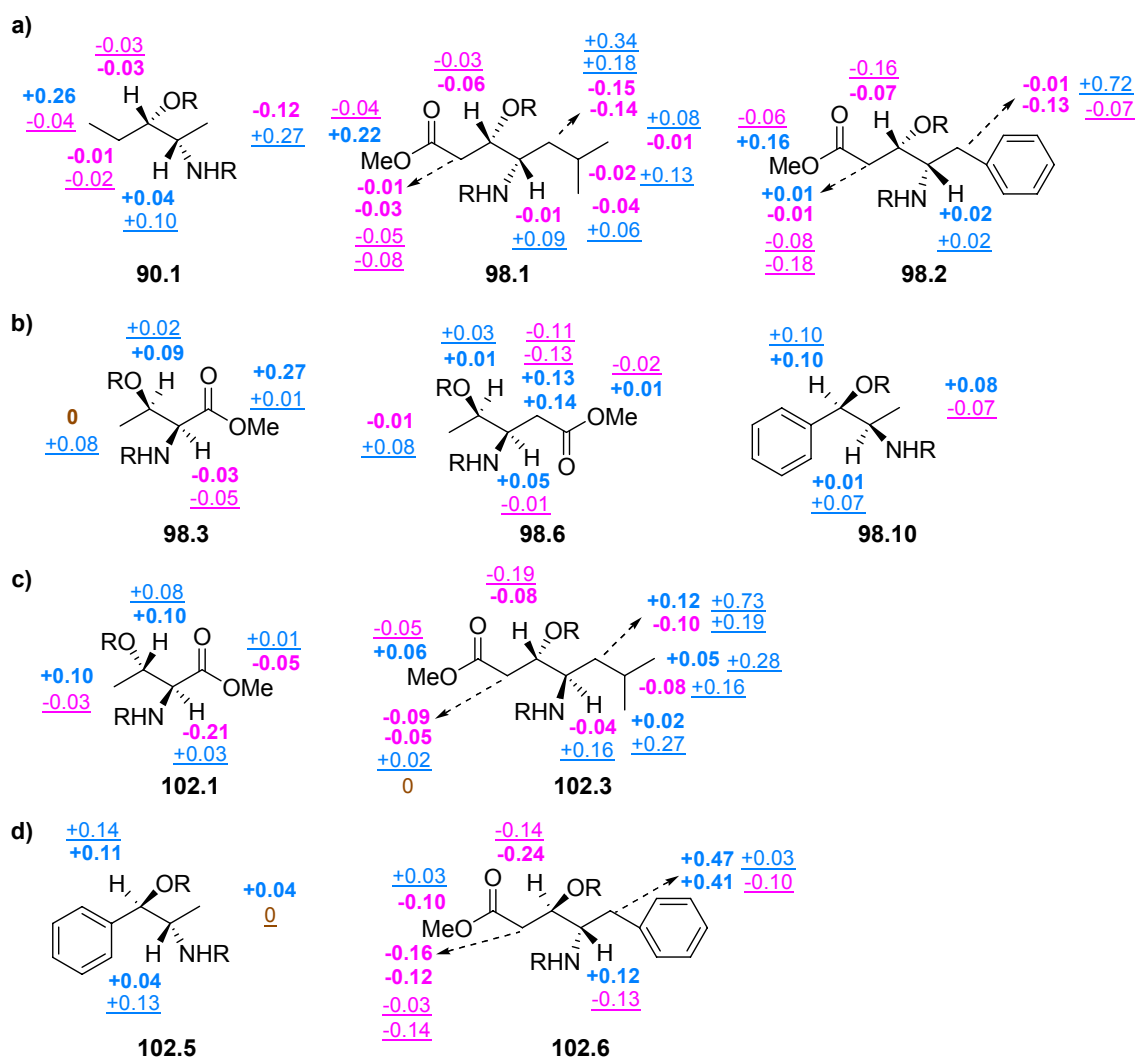
Desafortunadamente, tal y como vemos en los ejemplos recogidos en la Figura 105, no se observa ningún patrón en la variación del desplazamiento químico de las señales con la temperatura para ninguna de las cuatro posibles configuraciones.

Esto posiblemente se deba a que tanto los hidrógenos  $H\alpha(L)$  como los grupos L están sometidos no sólo a los efectos apantallantes/desapantallantes de ambos fenilos, sino también a los efectos producidos por los carbonilos de ambos MPA. De hecho, en el caso de los *bis*-ésteres de MPA de los 1,2-dioles secundario/secundario, la evolución de las señales de los hidrógenos  $H\alpha(L)$  con la temperatura no puede relacionarse con la configuración absoluta, debido a que están más afectados por los efectos anisotrópicos de los carbonilos que por los de los fenilos.

<sup>76</sup> Una mezcla 1:4 de  $CD_2Cl_2/CS_2$  es el disolvente más apropiado para estos experimentos.

<sup>77</sup>  $\Delta\delta^{T1T2}$  se define como la diferencia entre el desplazamiento químico a temperatura más alta (T1, 298 K en este caso) y el desplazamiento a temperatura más baja (T2, 183 K ó 213 K, dependiendo del compuesto).





**Figura 105.** Selección de 1,2-aminoalcoholes secundario/secundario utilizados en este estudio y valores de  $\Delta\delta^{T1T2}$  [ppm, 298-183 K] obtenidos<sup>78</sup> para sus *bis*-derivados de (*R*)-MPA (negrita) y de (*S*)-MPA (subrayado).

<sup>78</sup> El intervalo de temperaturas es 298-213 K para los *bis*-derivados de (*R*)-MPA de **98.3** y **98.10** y para los *bis*-derivados de (*S*)-MPA de **98.1**, **102.1** y **102.6**.

## APLICACIÓN PRÁCTICA

Los pasos a seguir para realizar la asignación de la configuración de un 1,2-aminoalcohol con dos centros quirales son muy sencillos:

- a) Preparar separadamente los *bis*-derivados de (*R*)- y (*S*)-MPA del aminoalcohol de configuración absoluta desconocida con los dos enantiómeros [(*R*)- y (*S*)-] del auxiliar quiral (MPA).
- b) Registrar y comparar los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de los dos *bis*-derivados.
- c) Medir los  $\Delta\delta^{\text{RS}}$  para cada uno de los hidrógenos y los sustituyentes de los dos centros asimétricos; y, por último,
- d) Comparar los signos de los  $\Delta\delta^{\text{RS}}$  con los mostrados en el modelo gráfico de la Figura 97 para determinar cuál es la configuración del aminoalcohol objeto de estudio.

## CONCLUSIONES

*A lo largo de este capítulo se ha demostrado que existe una correlación entre la configuración absoluta de los dos carbonos asimétricos de un 1,2-aminoalcohol y los espectros de RMN de sus bis-derivados de (R)- y (S)-MPA. Esta correlación se expresa a través de los signos de  $\Delta\delta^{\text{RS}}$  de los sustituyentes e hidrógenos de los dos centros quirales del bis-derivado, ya que cada uno de los cuatro estereoisómeros posibles del 1,2-aminoalcohol con dos carbonos asimétricos, tiene una distribución de signos de  $\Delta\delta^{\text{RS}}$  específica y característica. De modo que es posible deducir la configuración absoluta de cualquier 1,2-aminoalcohol por comparación de los signos de  $\Delta\delta^{\text{RS}}$  observados para los sustituyentes de sus bis-derivados, con los patrones característicos establecidos para los cuatro isómeros posibles.*

*La acción combinada de los efectos apantallantes de las dos unidades de auxiliar quiral (MPA) presentes en el bis-derivado causa el desplazamiento químico de sus sustituyentes, por lo que los signos de  $\Delta\delta^{\text{RS}}$  no se pueden interpretar por aplicación, por separado, del modelo de alcoholes secundarios y de aminas primarias quirales en  $\alpha$ .*

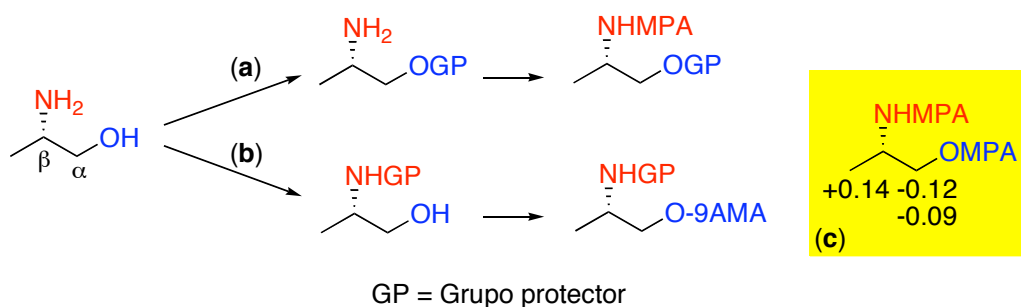
*La simplicidad y utilidad de este procedimiento viene demostrada por el hecho de que los dos espectros de RMN son suficientes para poder determinar la configuración absoluta de los dos centros quirales de un 1,2-aminoalcohol mediante una sencilla operación. La fiabilidad del mismo ha sido demostrada a través del estudio de un amplio conjunto de aminoalcoholes de configuración absoluta conocida.*

## Capítulo 5

*Determinación de la configuración absoluta  
de  $\beta$ -aminoalcoholes con un centro quiral en  
posición  $\beta$*

## INTRODUCCIÓN

Una posible estrategia para determinar la configuración absoluta de un β-aminoalcohol con un centro quiral en posición β consiste en proceder a la protección selectiva de uno de los dos grupos funcionales (hidroxilo o amino), efectuando posteriormente el análisis del sustrato como si se tratase de una amina o de un alcohol, respectivamente.



**Figura 106.** Diferentes aproximaciones para la determinación de la configuración de β-aminoalcoholes con un centro quiral en posición β y valores de  $\Delta\delta^{RS}$  (ppm).

Por ejemplo, en el caso del β-aminopropanol quiral en β que se muestra en la Figura 106, se puede optar por la protección del hidroxilo y posterior análisis de la amina resultante utilizando MPA (Figura 106a).

La otra posibilidad consiste en proteger la amina y estudiar el sustrato como si se tratase de un alcohol primario quiral en β utilizando 9-AMA como auxiliar (Figura 106b).

Sin embargo, como ya se dijo en capítulos anteriores, estos son caminos experimentalmente muy laboriosos.

Una estrategia novedosa, y que vamos a desarrollar en este capítulo, consiste en derivatizar simultáneamente ambos grupos funcionales (hidroxilo y amino) y tratar de buscar una correlación entre los valores y signos de los  $\Delta\delta^{RS}$  obtenidos y la configuración absoluta del aminoalcohol.

Experimentalmente se comprobó que los *bis*-derivados de MPA del (*S*)-2-aminopropanol presentan valores de  $\Delta\delta^{RS}$  grandes en cuanto a magnitud y homogéneas en cuanto a distribución de signos (Figura 106c).

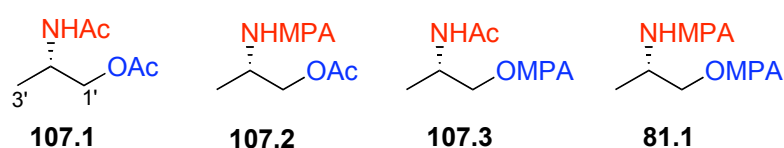
A continuación se describen, en primer lugar, el estudio llevado a cabo sobre los  $\beta$ -aminoalcoholes con un centro quiral en posición  $\beta$  (en este caso, el grupo amino es el que se localiza en el carbono asimétrico) y, en segundo lugar, los  $\beta$ -aminoalcoholes con un centro quiral en posición  $\alpha$  (ahora, es el hidroxilo el que está en el carbono asimétrico).

A partir de ahora, en esta tesis y por motivos de simplicidad, hablaremos de “ $\beta$ -aminoalcoholes quirales en  $\beta$ ” para referirnos a los  $\beta$ -aminoalcoholes con un centro quiral en posición  $\beta$ ; y de “ $\beta$ -aminoalcoholes quirales en  $\alpha$ ”, para referirnos a los  $\beta$ -aminoalcoholes con un centro quiral en posición  $\alpha$ .

### ANÁLISIS DE LAS CONTRIBUCIONES APANTALLANTES/DESAPANTALLANTES DE CADA MPA

Como ya se ha mencionado, la distribución de signos de  $\Delta\delta^{RS}$  cuando en el sustrato están presentes más de una unidad de reactivo auxiliar (MPA, en este caso) es el resultado de la combinación de los efectos apantallantes/desapantallantes producidos por cada una de dichas unidades.

Por lo tanto, el primer paso será el estudio de las contribuciones de cada MPA al valor de los desplazamientos químicos. Para ello, se ha tomado el (*S*)-2-aminopropanol como sustrato modelo y se han preparado sus correspondientes derivados de *bis*-(*R*)- y *bis*-(*S*)-MPA (**81.1**, Figura 107).



**Figura 107.** Estructuras de los diferentes derivados del (*S*)-2-aminopropanol.

También se han preparado:

a) El correspondiente diacetato (**107.1**, Figura 107) que se utilizará como compuesto de referencia al carecer de efectos apantallantes/desapantallantes producidos por anillos aromáticos.

b) Las amidas de (*R*)- y (*S*)-MPA del acetato de (*S*)-2-aminopropilo (**107.2**, Figura 107), que nos darán información sobre los efectos transmitidos por el MPA situado sobre la amina.

c) Los ésteres de (*R*)- y (*S*)-MPA de la acetamida de (*S*)-2-aminopropanol (**107.3**, Figura 107), que nos darán información sobre los efectos transmitidos por el MPA situado sobre el alcohol primario.

Veamos cuál es la contribución de cada MPA (véanse las Figuras 108 y 109):

a) En los derivados de (*R*)-MPA:

-En el caso de la amida de (*R*)-MPA del aminoalcohol con el hidroxilo protegido como acetato [(*R*)-**107.2**], el fenilo apantalla eficazmente al acetilo y al metileno.

-En el caso del éster de (*R*)-MPA del aminoalcohol con la amina acetilada [(*R*)-**107.3**], el efecto apantallante del fenilo del MPA se transmite de forma eficaz sobre todos los sustituyentes del carbono asimétrico [*N*-acetato y Me(3')]. Se observa lo mismo en el éster del (*S*)-MPA, lo que indica la alta libertad conformacional de los enlaces O-C(1') y C(1')-C(2') y la ausencia total de selectividad en la transmisión de los efectos apantallantes, responsables ambos de que los valores de  $\Delta\delta^{RS}$  obtenidos sean prácticamente nulos (Figura 106d).

-En el *bis*-derivado de (*R*)-MPA [(*R,R*)-**81.1**] se observa el apantallamiento sobre el metileno, el hidrógeno C $\alpha$ H y el OMe del MPA situado sobre el alcohol, posiblemente debidos al fenilo del MPA sobre la amida. Por otro lado, se observa un apantallamiento sobre el Me(3'), el C $\alpha$ H y el OMe del MPA situado sobre la amida, debido probablemente al MPA situado sobre el alcohol, aunque en este caso no son tan intensos como en el caso del (*R*)-MPA éster del aminoalcohol protegido en la amina.

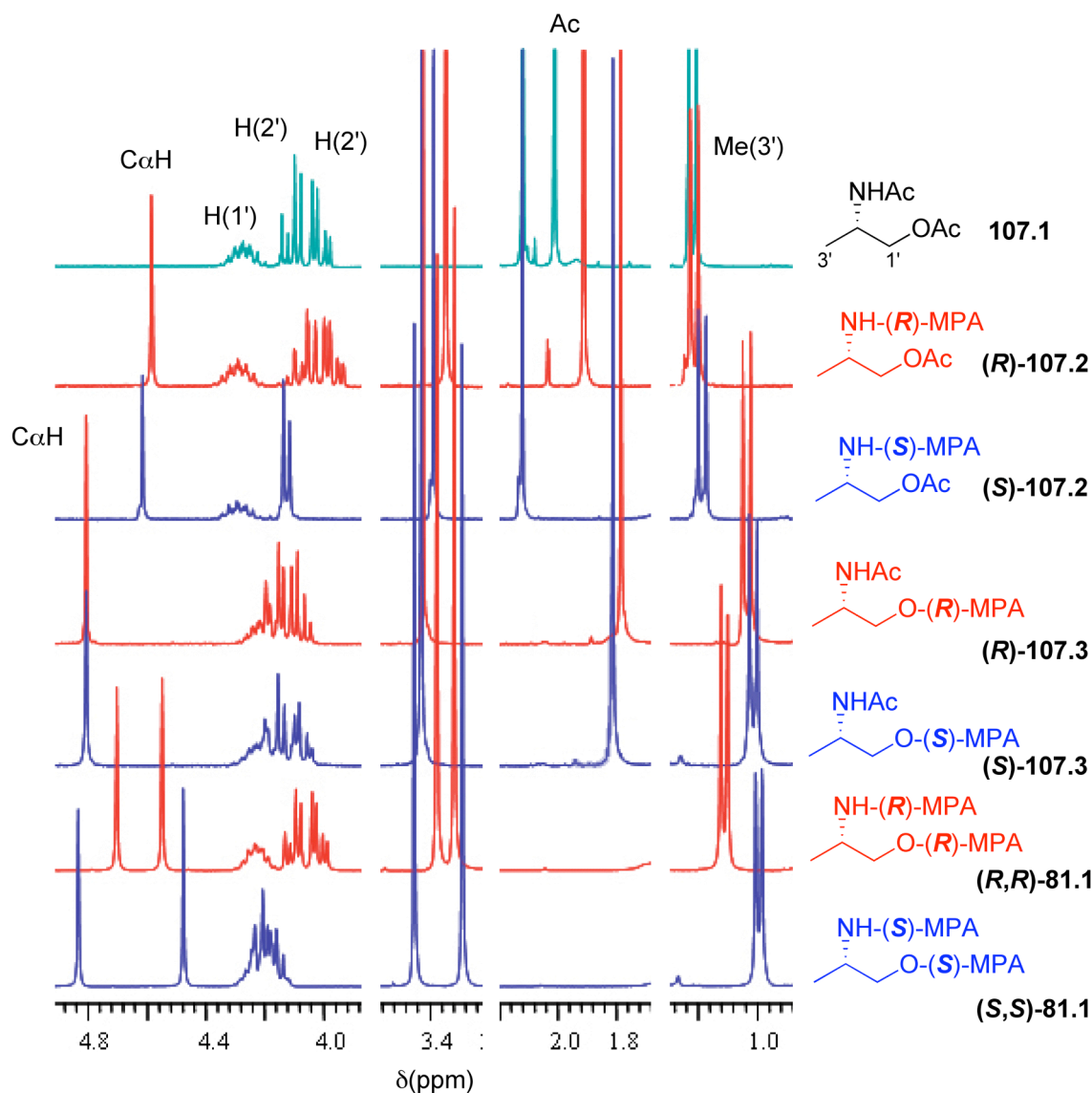


Figura 108.

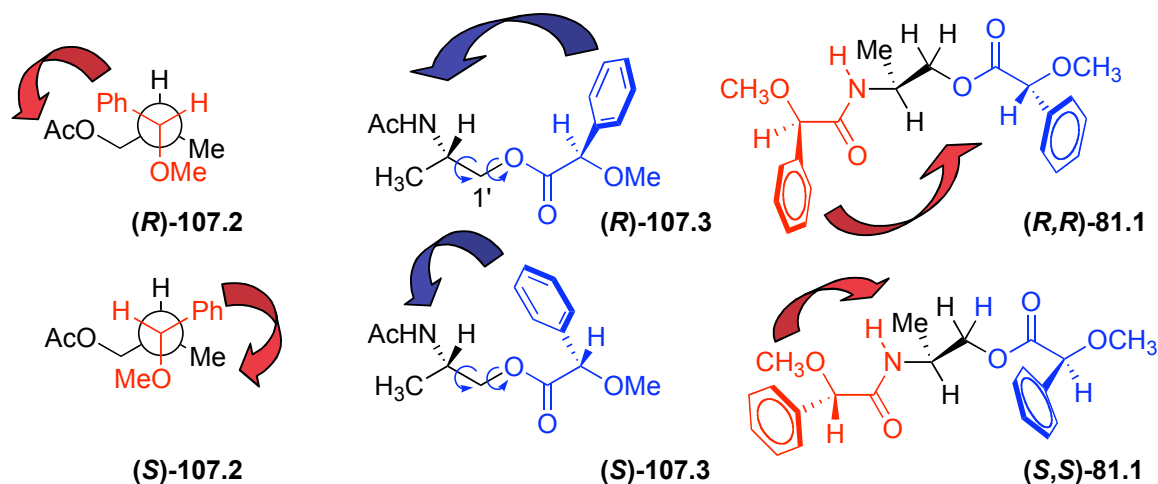
b) En los derivados de (*S*)-MPA:

-En el caso de la amida de (*S*)-MPA del aminoalcohol con el hidroxilo protegido como acetato [(*S*)-**107.2**], el fenilo apantalla muy débilmente al  $\text{Me}(3')$ .

-En el caso del éster de (*S*)-MPA del aminoalcohol con la amina acetilada [(*S*)-**107.3**], el efecto apantallante del fenilo del MPA se transmite de forma eficaz sobre todos los sustituyentes del carbono asimétrico [*N*-acetato y  $\text{Me}(3')$ ], con una total falta de selectividad, tal y como sucedía en el éster del (*R*)-MPA.

-En el *bis*-derivado de (*S*)-MPA [(*S,S*)-**81.1**] se observa el apantallamiento muy intenso del  $\text{Me}(3')$ , debido posiblemente a los fenilos de ambos MPA, y del mismo orden que el observado en el éster de (*S*)-MPA del aminoalcohol con el amino

protegido. Asimismo, se observa un apantallamiento intenso de las señales correspondientes al C $\alpha$ H y el OMe del MPA situado sobre la amida.



**Figura 109.** Efectos apantallantes transmitidos por los fenilos del MPA en los derivados del (*S*)-2-aminopropanol.

Todo esto sugiere que la presencia del MPA sobre el grupo amino es capaz de modular los intensos efectos apantallantes que transmite el fenilo del MPA situado sobre el alcohol, haciendo que afecten de forma más selectiva a los sustituyentes. Esta modulación se aprecia de forma más marcada en el *bis*-derivado de (*R*)-MPA que en el del *bis*-(*S*). Se trata, por lo tanto, de una situación completamente distinta a la que se aprecia en los espectros de los derivados de MPA de los compuestos monofuncionales y, de ningún modo, es el resultado de la combinación, por separado, de ambas situaciones.

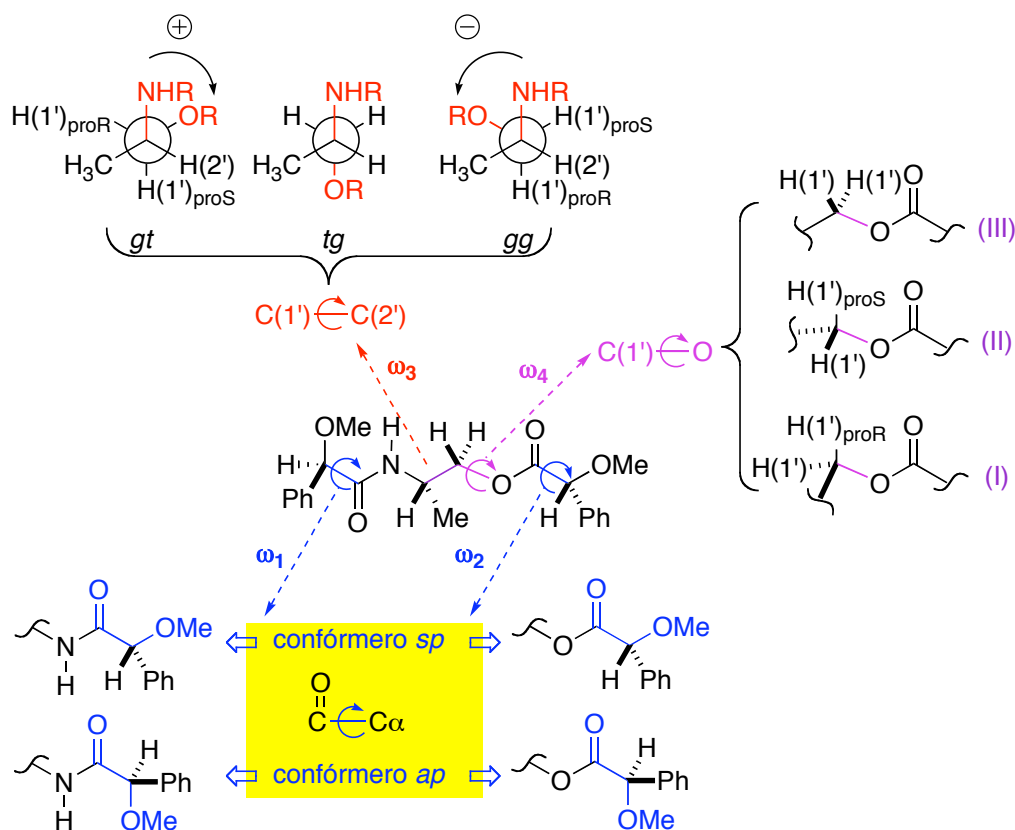
## ANÁLISIS CONFORMACIONAL DE LOS $\beta$ -AMINOALCOHOLES QUIRALES EN $\beta$

Para determinar la identidad del confórmero más representativo desde el punto de vista de RMN se ha llevado a cabo un análisis conformacional detallado tomando como modelo el (*S*)-2-aminopropanol y sus correspondientes (*R*)- y (*S*)-MPA, benzoato y acetato derivados.

Sobre estos compuestos se han realizado estudios de CD, análisis de las constantes de acoplamiento [ $JH(2')-H(1')_{proR}$ ,  $JH(2')-H(1')_{proS}$ ], deutерación selectiva de los hidrógenos del metileno [ $H(1')$ ], estudios de RMN mono y bidimensionales a temperatura ambiente y a baja temperatura y, por último, cálculos de estructura (AM1, B3LYP).



Los principales procesos conformacionales se muestran en la Figura 110 e involucran la rotación alrededor de los enlaces  $C(1')-C(2')$ ,  $C(1')-O$  del aminoalcohol y  $C\alpha-CO$  de los dos MPA.



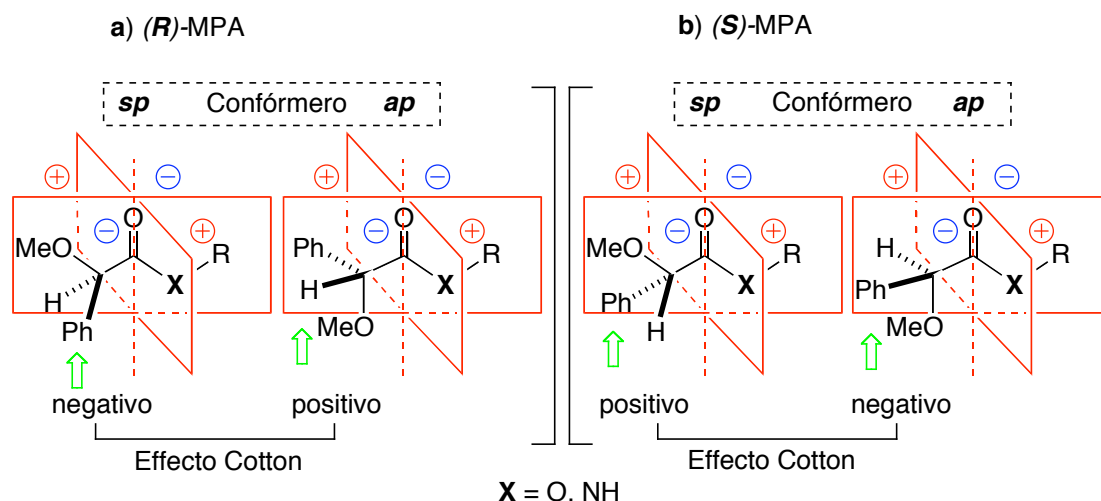
**Figura 110.** Generación de los principales conformeros de los *bis*-derivados de MPA del (*S*)-2-aminopropanol.

A continuación se describen las características principales de los conformeros más importantes para cada uno de esos procesos conformacionales.

## Preferencia conformacional para el enlace $C\alpha$ -CO (fragmentos del MPA)

Para establecer experimentalmente la preferencia conformacional en los enlaces  $C\alpha$ -CO ( $\omega_1$  y  $\omega_2$ ) de los MPA, y comprobar cuál de los dos conformeros (*sp/ap*) está más poblado, se han registrado los espectros de CD de los correspondientes derivados de MPA del (*S*)-2-aminopropanol.

La contribución al signo y magnitud del efecto Cotton se debe básicamente a la posición del fenilo en cada conformero,<sup>1</sup> de tal manera que para un derivado de (*R*)-MPA, sea éster o amida, el efecto Cotton es negativo para el conformero *sp* y positivo para el *ap* (Figura 111a), lo contrario de lo que sucede en un derivado (éster o amida) de (*S*)-MPA (positivo para el conformero *sp* y negativo para el *ap*, Figura 111b).



**Figura 111.** Efectos Cotton de los conformeros *sp/ap* de los derivados de MPA.

En el caso de los ésteres de MPA, el principal conformero en el equilibrio es el *sp*, en el que el metoxilo y carbonilo se encuentran en una disposición *sinperiplanar*, de ahí que los ésteres de (*R*)-MPA presenten un efecto Cotton negativo, y que los de (*S*)-MPA lo presenten positivo. Sin embargo, en las amidas de MPA sucede lo contrario: el conformero mayoritario es *ap*, con el metoxilo y carbonilo en una disposición *antiperiplanar*, lo que supone que el efecto Cotton observado para las amidas de (*R*)-MPA sea positivo y el de las de (*S*)-MPA sea negativo.

En los aminoalcoholes se encuentran presentes las dos funcionalidades, éster y amida. Por lo tanto, las dos unidades de MPA presentes en la molécula estarán en

conformaciones contrarias: *sp* (el MPA que está como éster) y *ap* (el MPA que está como amida).

Por lo general, los ésteres de MPA suelen presentar efectos Cotton mucho más intensos que las correspondientes amidas. Por lo tanto, en el caso de los aminoalcoholes, el signo del efecto Cotton que se observe en el espectro de CD deberá coincidir con el correspondiente al confórmero y estereoquímica del MPA que esté en forma de éster y, en lo referente a la magnitud, deberá ser menor de la que presentaría el alcohol secundario si estuviera él solo esterificado con MPA.

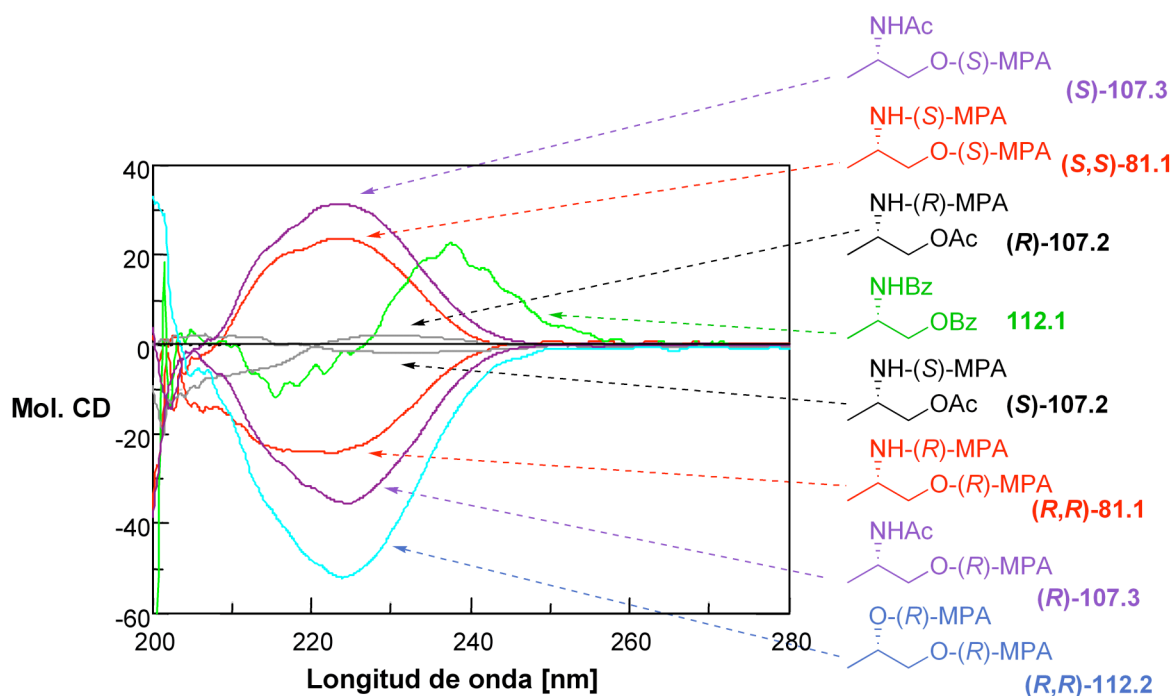
Se han registrado los espectros de CD de los derivados de (*R*)- y (*S*)-MPA del (*S*)-2-aminopropanol (**107.2**, **107.3**, Figura 107) y se han comparado con los de los correspondientes *bis*-derivados de MPA (Figura 112).

En el caso del éster de (*R*)-MPA de la acetamida de (*S*)-2-aminopropanol [(*R*)-**107.3**], se obtiene un efecto Cotton negativo ( $\Delta\epsilon/\text{cm}^2 \text{ mol}^{-1} = -35.36$ , Figura 112), mientras que para la amida de (*R*)-MPA del acetato de (*S*)-2-aminopropilo [(*R*)-**107.2**] se obtiene un efecto Cotton positivo ( $\Delta\epsilon/\text{cm}^2 \text{ mol}^{-1} = 2.18$ , Figura 112). Como era de esperar, al registrar los espectros de CD del correspondiente *bis*-derivado de (*R*)-MPA del (*S*)-2-aminopropanol [(*R,R*)-**81.1**] se obtiene un CD negativo ( $\Delta\epsilon/\text{cm}^2 \text{ mol}^{-1} = -23.85$ ), dado que ambas unidades de MPA contribuyen con signos contrarios, siendo la contribución más intensa la del MPA que está sobre el hidroxilo primario.

En el caso de los derivados del (*S*)-MPA, se obtiene un resultado similar: para el éster de (*S*)-MPA de la acetamida de (*S*)-2-aminopropanol [(*S*)-**107.3**], se obtiene un efecto Cotton positivo ( $\Delta\epsilon/\text{cm}^2 \text{ mol}^{-1} = 31.51$ , Figura 112); para la amida de (*S*)-MPA del acetato de (*S*)-2-aminopropilo [(*S*)-**107.2**] se obtiene un efecto Cotton negativo ( $\Delta\epsilon/\text{cm}^2 \text{ mol}^{-1} = -1.77$ , Figura 112) y para el *bis*-derivado de (*S*)-MPA del (*S*)-2-aminopropanol [(*S,S*)-**81.1**] se obtiene un CD positivo ( $\Delta\epsilon/\text{cm}^2 \text{ mol}^{-1} = 23.70$ ).

Por último, y a título comparativo, se ha registrado el espectro del *bis*-éster de (*R*)-MPA del (*S*)-1,2-propanodiol [(*R,R*)-**112.2**] en el que ambas unidades de MPA están en la misma conformación *sp*, contribuyendo por igual al signo y magnitud del CD. Experimentalmente se comprueba que el CD es negativo ( $\Delta\epsilon/\text{cm}^2 \text{ mol}^{-1} = -52.14$ , Figura 112) y más intenso que el obtenido para los *bis*-derivados de MPA del (*S*)-2-aminopropanol.

Todo esto indica que las dos unidades de MPA presentes en el aminoalcohol presentan preferencias conformacionales contrarias: *sp*, en el caso del MPA que esterifica al alcohol primario, y *ap*, para el MPA que acila a la amina.



**Figura 112.** Espectros de CD en MeOH para los diferentes derivados del (*S*)-2-aminopropanol y para el *bis*-éster de (*R*)-MPA del (*S*)-1,2-propanodiol [(*R,R*)-112.2]. Datos para concentraciones del orden de  $10^{-5}$ M.

### Preferencia conformacional para el enlace C(1')-C(2')

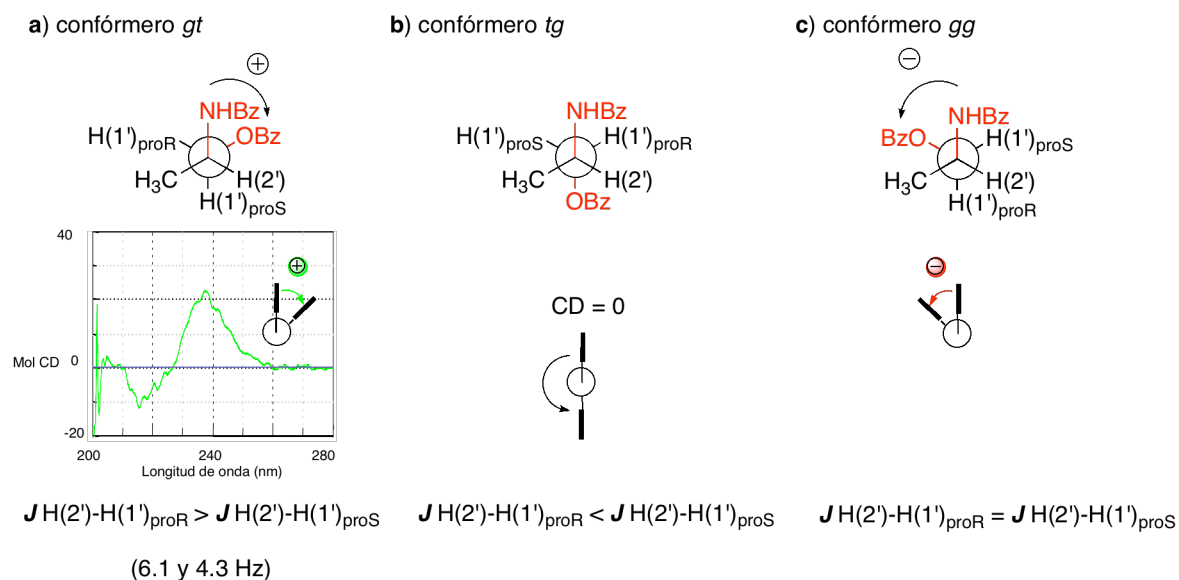
Del análisis de la rotación alrededor del enlace C(1')-C(2') surgen tres posibles conformémeros que denominaremos: *gg*, *gt*, y *tg*.

Para determinar cuál de ellos es el conformémero predominante se preparó el dibenzoato del (*S*)-2-aminopropanol (**112.1**, Figura 112) y se registró su espectro de CD,<sup>79</sup> obteniéndose un primer efecto Cotton a 237 nm ( $\Delta\epsilon/\text{cm}^2 \text{ mol}^{-1} = 22.57$ ) y un segundo efecto Cotton a 215 nm ( $\Delta\epsilon/\text{cm}^2 \text{ mol}^{-1} = -11.17$ , Figura 112 y 113a), lo que indica que el ángulo que deben formar los dos benzoatos en la conformación predominante tiene que ser

<sup>79</sup> a) Gawronski, J.; Kolbon, H.; Kiwit, M. *Enantiomer*. **2002**, 7, 85. b) Lo, L.; Chen, J-Y.; Yang, C-T.; Gu, D. *Chirality*. **2001**, 13, 266. c) Watanabe, M.; Abe, T.; Fuji, Y.; Harada, N. *Enantiomer*. **1998**, 3, 197. d) Harada, N.; Saito, A.; Ono, H.; Murai, S.; Li, H.Y.; Gawronski, J.; Gaworonska, K.; Sugioka, T.; Uda, H. *Enantiomer*, **1996**, 1, 119. e) Uzawa, H.; Nishida, Y.; Ohru, H.; Meguro, H. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 116.

necesariamente positivo.<sup>79</sup> Por lo tanto, la conformación predominante<sup>80</sup> es *gt*, en la que los benzoatos están a +60°.

Se descarta así la conformación *gg*, en la que los benzoatos se disponen formando un ángulo negativo (primer efecto Cotton negativo y positivo el segundo) y el conformero *tg*, en el que ambos benzoatos se disponen a 180° (CD nulo).<sup>79</sup> (Figura 113).



**Figura 113.** Características principales de los conformeros *gt*, *tg*, y *gg* (ángulos, CD y constantes de acoplamiento).

En esta conformación (*gt*) las constantes de acoplamiento entre los dos hidrógenos del metileno [ $H(1')$ ] y el hidrógeno del carbono asimétrico [ $H(2')$ ] deben ser distintas, ya que estos hidrógenos se encuentran formando ángulos próximos a 120° en un caso y 60° en el otro (Figura 113a). Experimentalmente, se comprueba que el hidrógeno metilénico [ $H(1')$ ] que resuena a campo bajo presenta una  $J_{H(1')-H(2')} = 6.1$  Hz, y el que resuena a campo alto presenta una  $J_{H(1')-H(2')} = 4.3$  Hz, lo que está de acuerdo con esta conformación (Figura 113a).

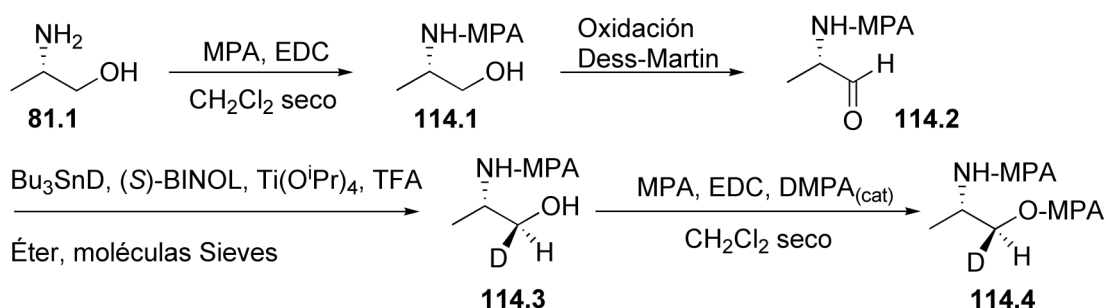
Además se han realizado cálculos semiempíricos (AM1) sobre estas tres conformaciones, obteniéndose como conformero más estable el *gt*, siendo el siguiente en orden de estabilidad el *gg* (2.3 Kcal/mol) y, por último, el *tg* (3.3 Kcal/mol).

<sup>80</sup> El conformero *gt* se define como aquel en el que el benzoato se dispone en *gauche* a la benzamida y *trans* al metilo.

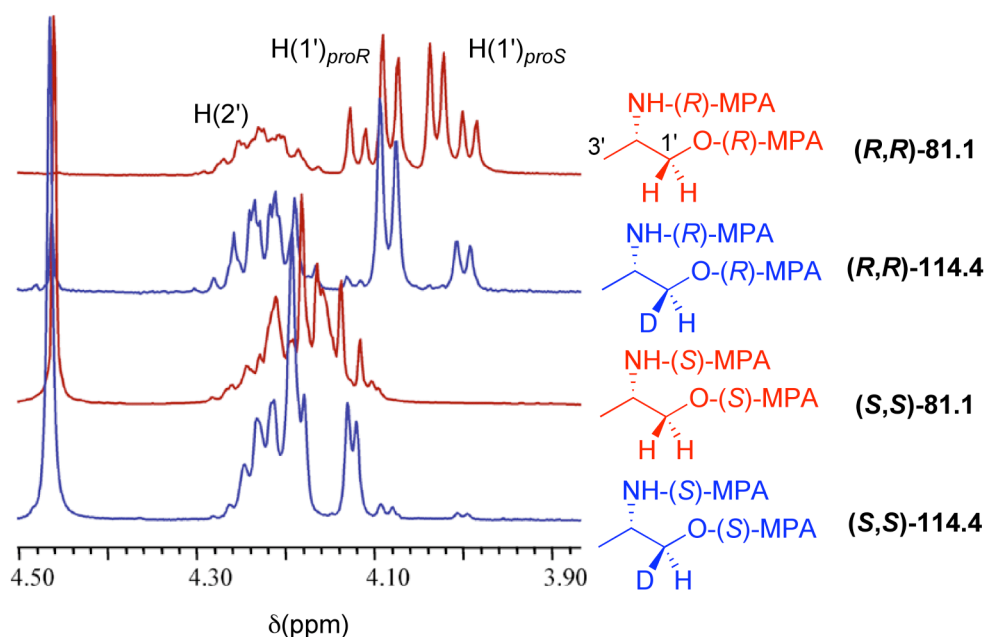
Para el caso del *bis*-derivado de (*R*)-MPA del (*S*)-2-aminopropanol [(*R,R*)-**81.1**] se obtienen valores de  $J$  H(1')-H(2')= 5.2 y 4.6 Hz para los hidrógenos metilénicos que resuenan a campo bajo y alto, respectivamente.

Del análisis más detallado de la estructura de la conformación *gt* se deduce que el hidrógeno metilénico con la constante de acoplamiento más grande debe ser el *pro-R* (180°), mientras que el hidrógeno con la constante más pequeña debe ser el *pro-S* (60°). Para comprobarlo experimentalmente se llevó a cabo la deutерación selectiva del hidrógeno *pro-S* del (*S*)-2-aminopropanol (Figura 114).

a)



b)



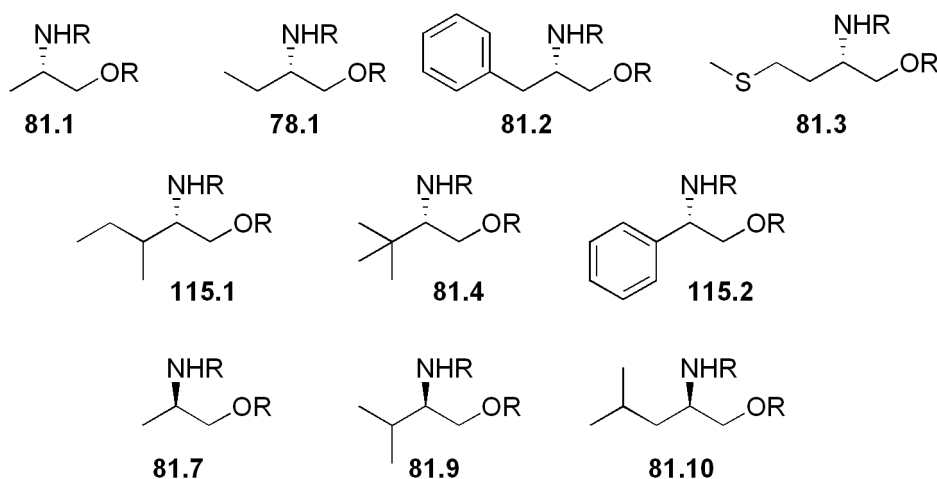
**Figura 114.** Síntesis y espectros deuterados.

Para ello y partiendo del (*S*)-2-aminopropanol (**81.1**) se preparan, en primer lugar, las correspondientes amidas (**114.1**) con (*R*)- y (*S*)-MPA. Seguidamente se realiza la oxidación del alcohol a aldehído (**114.2**) mediante una oxidación de Dess-Martin<sup>81</sup> y, a

<sup>81</sup> Lindberg, J.; Svensson, S. C.; Phalsson, P.; Konradsson, P. *Tetrahedron*, **2002**, 58, 5109.

continuación, la reducción quiral del aldehído<sup>82</sup> a alcohol (**114.3**). Así, se introduce selectivamente el deuterio en la posición *pro-S* (Figura 114a). Por último, el alcohol primario se esterifica con los dos enantiómeros (*R*)- y (*S*)-MPA (**114.4**).

En los correspondientes espectros de RMN de los *bis*-derivados de (*R*)- y (*S*)-MPA de este aminoalcohol deuterado en el hidrógeno *pro-S*, se observa la desaparición de las señales correspondientes al hidrógeno metilénico que resuena a campo más alto y con la constante de acoplamiento menor (Figura 114b), identificándose así dicho hidrógeno como el *pro-S*; mientras que el que resuena a campo más bajo y con la constante de acoplamiento mayor es identificado como el *pro-R* (Figura 114b), lo que está de acuerdo con un predominio de la conformación *gt* para el enlace C(1')-C(2').



**Figura 115.**

Se han preparado los *bis*-derivados de MPA de toda una serie de  $\beta$ -aminoalcoholes quirales en  $\beta$  de configuración absoluta conocida, cuyas estructuras se muestran en la Figura 115. Se han registrado sus espectros de RMN y calculado las constantes de acoplamiento entre los hidrógenos metilénicos y H(2') (Tabla 8).

<sup>82</sup> Keck, G.; Krishnamurthy, D. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7638.

**Tabla 8.** Valores de desplazamiento químico y constante de acoplamiento de los hidrógenos metilénicos.

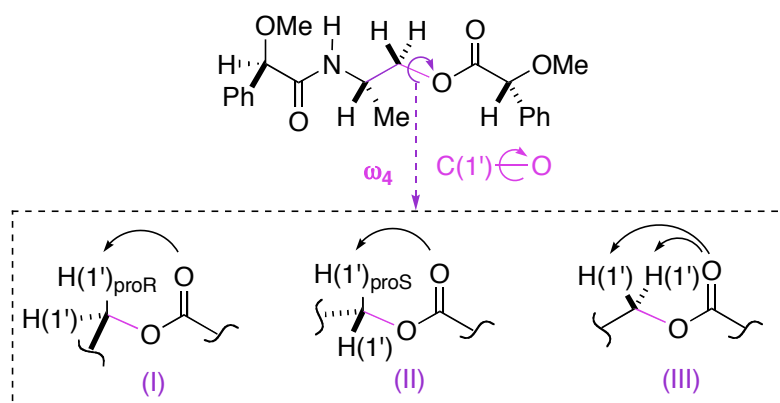
Aminoalcohol	Derivado	H(1') campo bajo		H(1') campo alto	
		$\delta$ (ppm)	$J$ (Hz)	$\delta$ (ppm)	$J$ (Hz)
<b>112.1</b>	Dibenzoato		6.1		4.3
<b>81.1</b>	<i>bis</i> -( <i>R</i> )-MPA	4.10	5.2	4.01	4.6
	<i>bis</i> -( <i>S</i> )-MPA	4.19	- <sup>a</sup>	4.19	- <sup>a</sup>
<b>78.1</b>	<i>bis</i> -( <i>R</i> )-MPA	4.14	6.9	4.05	- <sup>a</sup>
	<i>bis</i> -( <i>S</i> )-MPA	4.24	5.6	4.14	3.8
<b>81.2</b>	<i>bis</i> -( <i>R</i> )-MPA	4.07	4.8	4.03	4.7
	<i>bis</i> -( <i>S</i> )-MPA	4.17	4.6	4.13	4.0
<b>81.3</b>	<i>bis</i> -( <i>R</i> )-MPA	4.15	4.9	4.06	4.4
	<i>bis</i> -( <i>S</i> )-MPA	4.28	4.9	4.16	3.4
<b>115.1</b>	<i>bis</i> -( <i>R</i> )-MPA	4.18	5.8	4.04	3.8
	<i>bis</i> -( <i>S</i> )-MPA	4.28	6.2	4.17	3.6
<b>81.4</b>	<i>bis</i> -( <i>R</i> )-MPA	4.16	7.6	4.11	3.9
	<i>bis</i> -( <i>S</i> )-MPA	4.31	3.5	4.17	8.4
<b>115.2</b>	<i>bis</i> -( <i>R</i> )-MPA	4.40	6.4	4.28	4.9
	<i>bis</i> -( <i>S</i> )-MPA	4.47	6.9	4.38	4.7
<b>81.7</b>	<i>bis</i> -( <i>R</i> )-MPA	4.19	- <sup>a</sup>	4.19	- <sup>a</sup>
	<i>bis</i> -( <i>S</i> )-MPA	4.10	5.2	4.01	4.6
<b>81.9</b>	<i>bis</i> -( <i>R</i> )-MPA	4.25	6.2	4.17	3.8
	<i>bis</i> -( <i>S</i> )-MPA	4.17	5.9	4.03	4.1
<b>81.10</b>	<i>bis</i> -( <i>R</i> )-MPA	4.23	4.1	4.12	- <sup>a</sup>
	<i>bis</i> -( <i>S</i> )-MPA	4.08	4.7	4.01	4.5

<sup>a</sup>No se ha podido determinar debido al solapamiento de las señales.

A la vista de los datos que se exponen en la Tabla 8, se deduce que la mayor parte de estos derivados muestran una clara preferencia por la conformación *gt*, aunque en algunos casos, las diferencias entre las constantes de acoplamiento son pequeñas, lo que sugiere que, en ellos, las poblaciones de las tres conformaciones son similares.



### Preferencia conformacional para el enlace C(1')-O



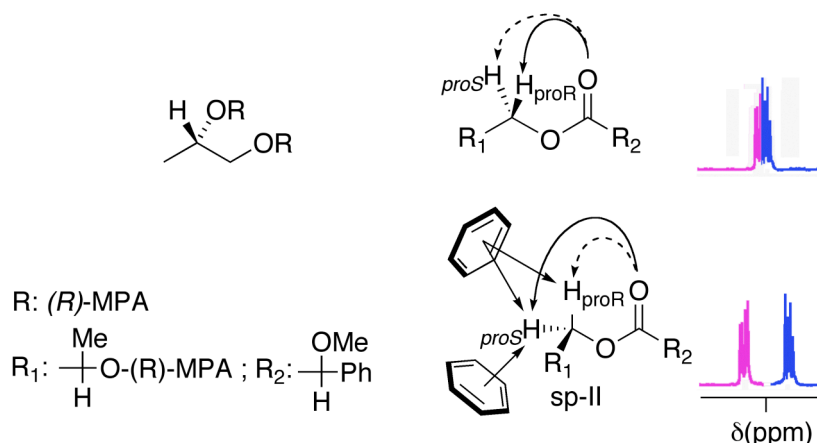
**Figura 116.** Principales conformaciones alrededor del enlace C(1')-O.

Hasta este punto, disponemos de información acerca de las rotaciones alrededor de los enlaces C(1')-C(2') del aminoalcohol y C $\alpha$ -CO de los fragmentos correspondientes a los MPA. Falta por examinar la preferencia conformacional para el enlace C(1')-O.

Para ello, se han llevado a cabo cálculos de estructura, en concreto, cálculos<sup>83</sup> de tipo semiempírico (AM1) y DFT (B3LYP), utilizando como modelo los *bis*-derivados de MPA del (*S*)-2-aminopropanol.

Tal y como se indica en la Figura 116, son posibles tres conformaciones principales en las que la orientación del carbonilo con respecto a los dos hidrógenos metilénicos es diferente: desapantallando al H(1')-*pro-R* en la conformación *I*, al *pro-S* en la *II* y afectando por igual a ambos en la *III*.

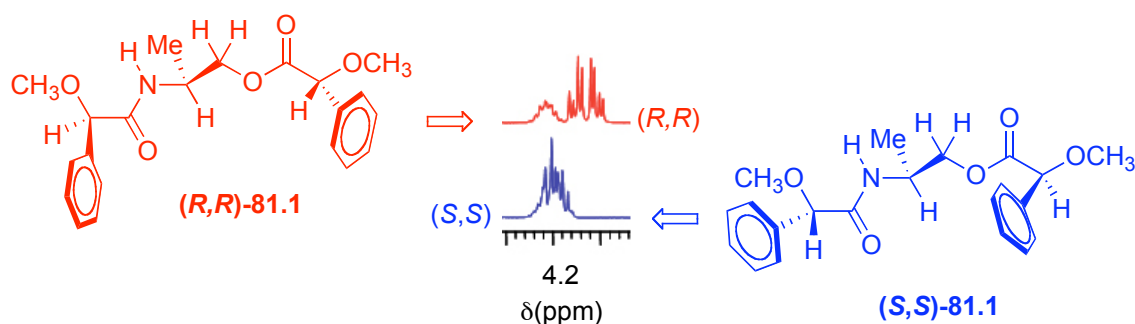
<sup>83</sup> Gaussian 98 (Revision A.7), M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, V. G. Zakrzewski, J. A. Montgomery, R. E. Stratmann, J. C. Burant, S. Dapprich, J. M. Millam, A. D. Daniels, K. N. Kudin, M. C. Strain, O. Farkas, J. Tomasi, V. Barone, M. Cossi, R. Cammi, B. Mennucci, C. Pomelli, C. Adamo, S. Clifford, J. Ochterski, G. A. Petersson, P. Y. Ayala, Q. Cui, K. Morokuma, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. Cioslowski, J. V. Ortiz, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. Gomperts, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, C. Gonzalez, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. G. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, J. L. Andres, M. Head-Gordon, E. S. Replogle and J. A. Pople, Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, 1998.



**Figura 117.**

Recientemente,<sup>37</sup> tal y como hemos comentado en capítulos anteriores, se ha comprobado que en los *bis*-ésteres de MPA de 1,2-dioles quirales en posición β las conformaciones en torno a este enlace [C(1')-O] juegan un papel importantísimo en los desplazamientos químicos de los hidrógenos metilénicos [H(1')].

Dependiendo de qué conformación adopta este enlace, los dos hidrógenos metilénicos pueden estar afectados de igual manera por el carbonilo del MPA situado en el hidroxilo primario [cuando el carbonilo forma ángulos de 60° con cada enlace C(1')-H] o pueden verse afectados de forma muy distinta (cuando el carbonilo es coplanar con uno de ellos). En este último caso, uno de los hidrógenos (*pro-S*) se ve triplemente apantallado por los dos fenilos de los dos MPA y por el carbonilo del MPA en el hidroxilo primario, mientras que el otro (*pro-R*) está apantallado por un fenilo y desapantallado por el carbonilo. Esto provoca que tanto la apariencia, como la evolución con la temperatura<sup>43b</sup> de las señales de estos dos hidrógenos sean diferentes y dependan de forma directa de la configuración del alcohol, pudiendo llegar a utilizarse esta información para asignar la configuración absoluta del diol quiral.



**Figura 118.**

Hemos comprobado experimentalmente que en los espectros de RMN de los *bis*-derivados de MPA del (*S*)-2-aminopropanol (**81.1**) también se observa esa diferencia en la apariencia de las señales (Figura 118), por lo que este tipo de sustratos también podría estar experimentando el mismo tipo de proceso conformacional.

**Tabla 9.** Valores de energía (B3LYP/AM1, Kcal/mol) y ángulos dihedros para los principales conformeros<sup>a</sup> de los *bis*-derivados de MPA del (*S*)-2-aminopropanol (**81.1**).

C(1')-C(2')	<i>Bis</i> -( <i>R</i> )-MPA		
	O-C(1')		
	Conf. ( <i>I</i> )	Conf. ( <i>II</i> )	Conf. ( <i>III</i> )
60° ( <i>gt</i> )	<b>0.00/0.00</b>	1.69/1.63	0.61/0.98
-60° ( <i>gg</i> )	- <sup>b</sup> /0.91	0.65/0.46	0.52/0.95
180° ( <i>tg</i> )	1.37/1.68	1.36/1.67	1.36/1.67
	<i>Bis</i> -( <i>S</i> )-MPA		
	60° ( <i>gt</i> )	<b>0.00/0.29</b>	0.05/0.16
	-60° ( <i>gg</i> )	0.78/1.08	0.92/0.00
	180° ( <i>tg</i> )	1.85/2.31	1.84/2.31

<sup>a</sup>La preferencia para el enlace C $\alpha$ -CO es *sp* para el éster de MPA y *ap* para la amida de MPA.

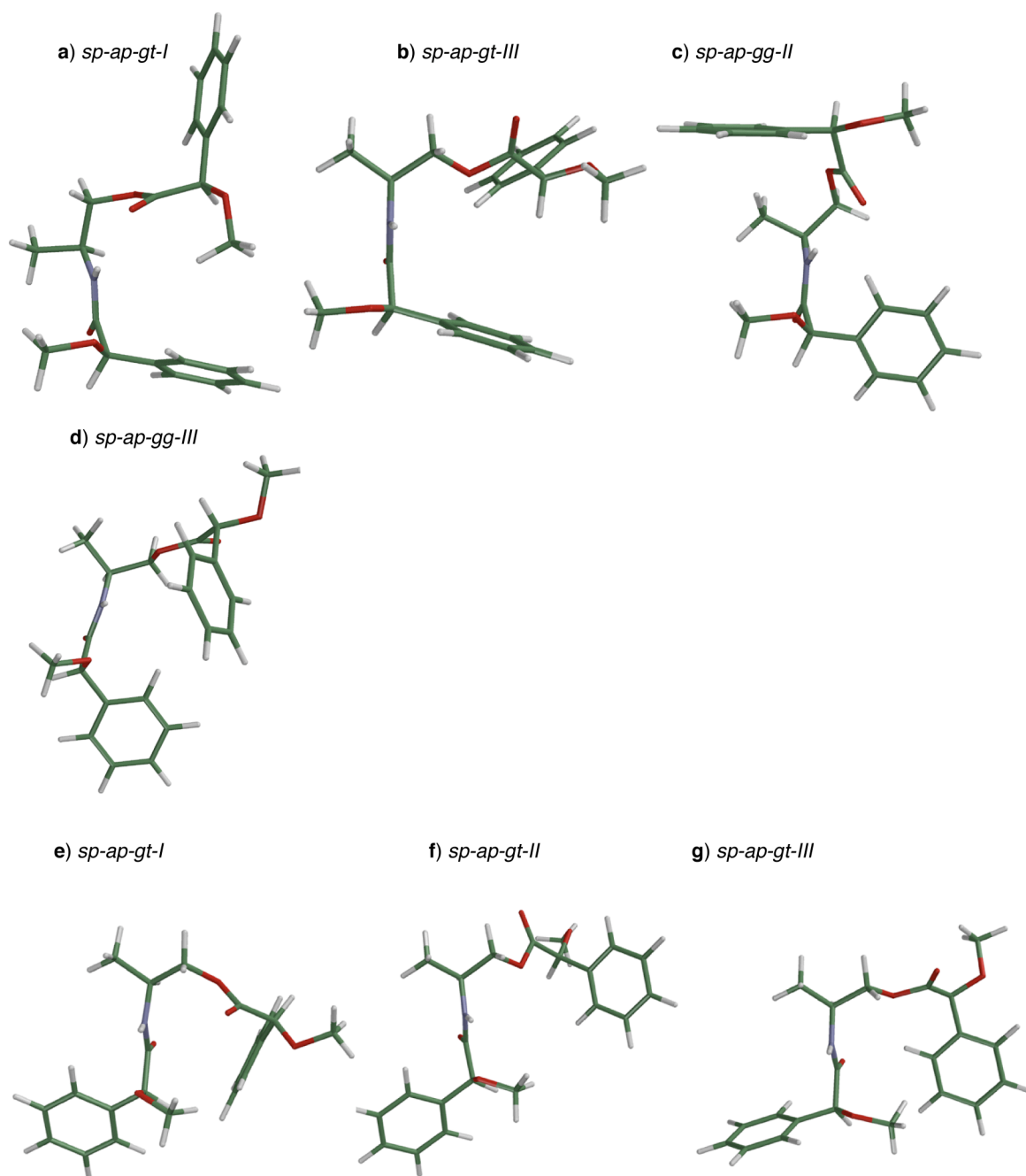
<sup>b</sup> El conformero *gg-I* se transforma en el *gg-III* durante la minimización.

En la Tabla 9 se recogen los resultados obtenidos experimentalmente para los cálculos (AM1 y B3LYP).

En el caso del *bis*-derivado de (*R*)-MPA, los cálculos B3LYP y AM1 señalan como conformero predominante el que mantiene una disposición *sp* y *ap* para los enlaces C $\alpha$ -CO de los MPA que están sobre el alcohol y sobre la amina, respectivamente, lo que concuerda con el obtenido en los experimentos de CD. En lo referente al enlace C(1')-(C2'), muestran una preferencia por la conformación *gt* y, finalmente, en lo referente al enlace O-C(1'), la conformación predominante es la *I*, en la que el carbonilo del éster de MPA es coplanar al hidrógeno H(1')-*pro-R*. Esta conformación es la que denominaremos *sp-ap-gt-I* (Figura 119a).

Además de esta conformación también son estables, aunque ligeramente menos pobladas, las siguientes:

a) La conformación *sp-ap-gt-III* (Figura 119b), que se diferencia de la anterior en que la preferencia alrededor del enlace O-C(1') es la *III*, en la que el carbonilo del MPA que esterifica al alcohol primario forma ángulos idénticos con ambos hidrógenos del metileno.



**Figura 119.** Confórmeros principales para los *bis*-derivados de (*R*)-MPA (a-d) y (*S*)-MPA (e-g) de los  $\beta$ -aminoalcoholes quirales en  $\beta$ .

b) La *sp-ap-gg-II* (Figura 119c), en la que la diferencia radica en una preferencia por la conformación *gg* en torno al enlace C(1')-(C2') (ambos MPA a  $-60^\circ$ ) y por la conformación *II* en torno al enlace O-C(1'), en la que el carbonilo del MPA que esterifica al alcohol primario es coplanar con el H(1')-*pro-S* del metileno. Y finalmente,

c) La *sp-ap-gg-III* (Figura 119d), que se diferencia de la anterior en que la preferencia en torno al enlace O-C(1') es la *III*, en la que el carbonilo del MPA

que esterifica al alcohol primario forma ángulos idénticos con ambos hidrógenos del metileno.

El confórmero predominante en el caso del *bis*-derivado de (*S*)-MPA, al igual que en el del *bis*-derivado de (*R*)-MPA, mantiene unas disposiciones *sp* y *ap* para los enlaces C $\alpha$ -CO de los MPA que están sobre el alcohol y la amina, respectivamente, lo que concuerda con los experimentos de CD. En lo referente al enlace C(1')-(C2'), muestran una preferencia por la conformación *gt* y, finalmente, en lo referente al enlace O-C(1'), existe una mayor flexibilidad conformacional, aunque la preferencia se manifiesta por la conformación *I*. A este confórmero lo llamaremos *sp-ap-gt-I* (Figura 119e). En este caso, también son importantes otros dos confórmeros, que se diferencian del anterior únicamente en la preferencia alrededor del enlace O-C(1'): se trata de los confórmeros *sp-ap-gt-II* y *sp-ap-gt-III* (Figuras 119 f y g, respectivamente).

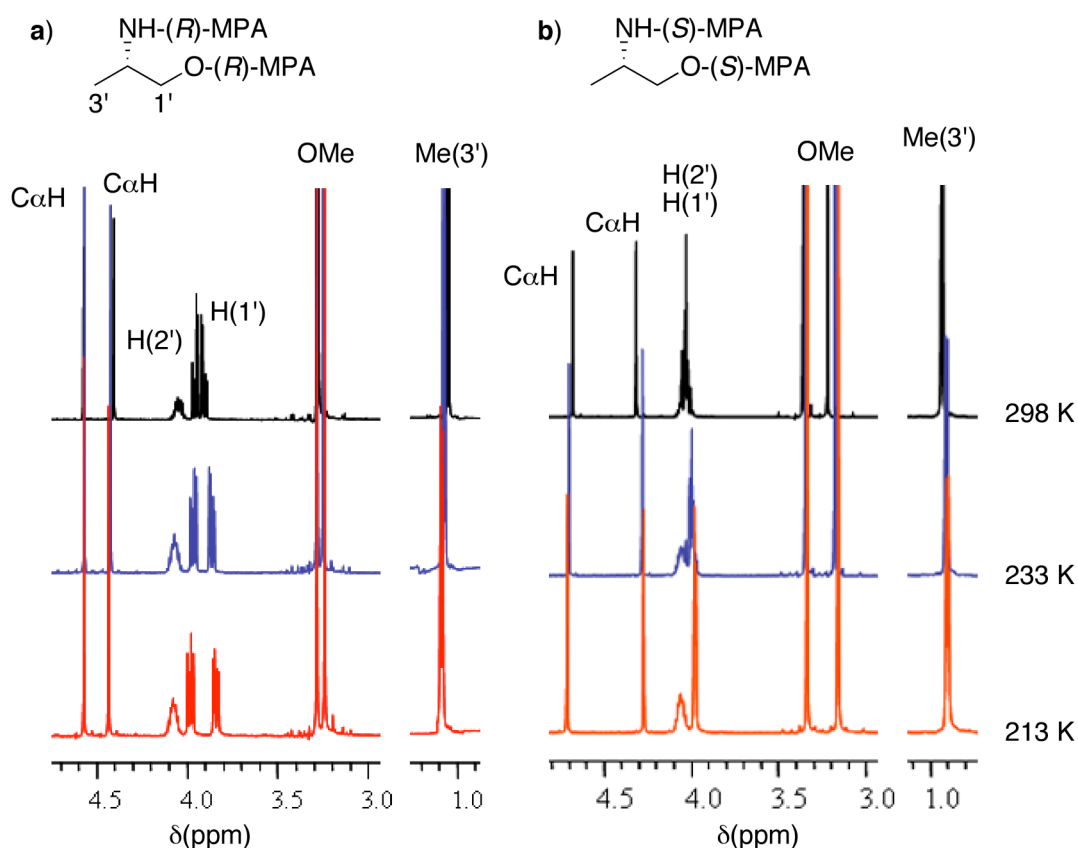
## ESTUDIOS DE RMN

### Evolución de los espectros con la temperatura

El último paso en el estudio conformacional de los *bis*-derivados de MPA del (*S*)-2-aminopropanol (**81.1**) consiste en el análisis de la evolución de sus espectros de RMN con la temperatura.

La comparación de los espectros registrados a diferentes temperaturas (desde 298 a 213 K) debería poner de manifiesto cuál es la composición de ese equilibrio conformacional, permitiendo identificar el confórmero mayoritario y sus características apantallantes/desapantallantes, ya que su contribución al promedio del espectro de RMN se verá incrementada al disminuir la temperatura. Además, debería poder identificarse el confórmero minoritario, ya que su contribución irá perdiendo peso a medida que disminuya la temperatura.

Experimentalmente, cuando se registra el espectro del *bis*-derivado de (*R*)-MPA a diferentes temperaturas (de 298 a 213 K, Figura 120a) no se aprecian cambios significativos en la mayor parte de las señales del espectro. Lo mismo sucede con los espectros del derivado del *bis*-(*S*)-MPA. Esto indica que la distribución de poblaciones en el equilibrio conformacional no se modifica sustancialmente a esas temperaturas, lo que sugiere que el intercambio entre los posibles confórmeros sigue siendo rápido incluso a 213 K.



**Figura 120.** Evolución con la temperatura de los espectros de RMN de los *bis*-derivados de (R)- y -(S)-MPA del (S)-2-aminopropanol (**81.1**) (a y b, respectivamente). Disolvente: CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CS<sub>2</sub> (1:4).

Las únicas variaciones apreciables son los movimientos que experimentan las señales correspondientes a las hidrógenos C $\alpha$ H de las dos unidades de MPA. En el caso de los *bis*-derivados de (R)-MPA (Figura 120a), se observa un ligero movimiento de la señal correspondiente al C $\alpha$ H del éster de MPA a campo alto, debido a que este hidrógeno está apantallado en el conformero más estable (*sp-ap*) y se apantalla más al aumentar la población de este conformero. Por su parte, la señal correspondiente al hidrógeno C $\alpha$ H de la amida de MPA se desplaza a campo bajo, desapantallándose debido a que esta señal está apantallada en el conformero menos estable (*ap-sp*) y su población disminuye al disminuir la temperatura.

En los *bis*-derivados de (S)-MPA los movimientos observados son los contrarios (Figura 120b): ahora el C $\alpha$ H del éster de MPA se desapantalla debido a que la señal de este hidrógeno está apantallada en la conformación menos estable, mientras que la señal debida al C $\alpha$ H de la amida de MPA se apantalla, ya que este hidrógeno es ahora el que está

más apantallado en el confórmero más estable y su población aumenta al disminuir la temperatura.

Como veremos más adelante, los movimientos de estas señales serán de gran utilidad para formular un método que permita determinar la configuración analizando, únicamente, la evolución con la temperatura del espectro de un solo derivado.

### **Conformación y efectos apantallantes de los *bis*-derivados de MPA de $\beta$ -aminoalcoholes quirales en $\beta$**

Reuniendo todos los datos anteriores, estamos en disposición de proponer un equilibrio conformacional para los *bis*-derivados de MPA de los  $\beta$ -aminoalcoholes quirales en posición  $\beta$ .

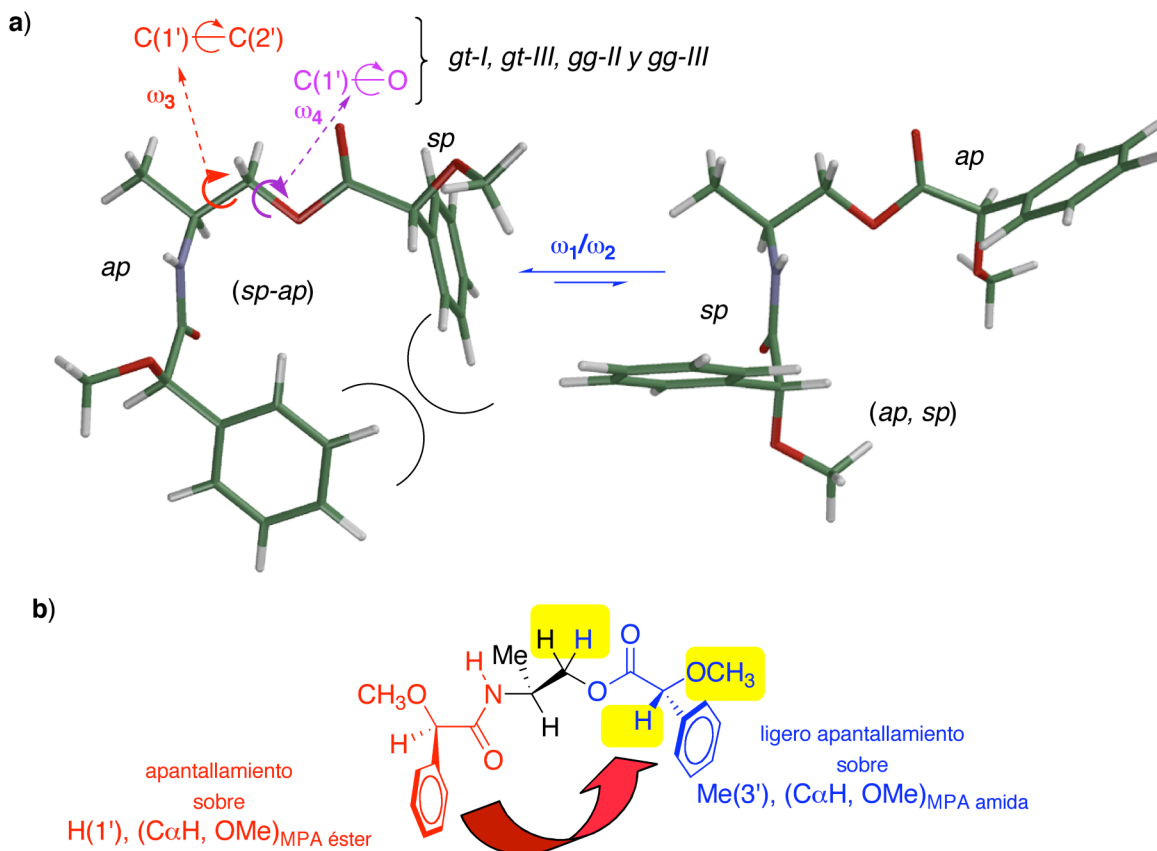
En el caso de los *bis*-derivados de (*R*)-MPA, el principal proceso conformacional atañe a la rotación alrededor del enlace C $\alpha$ -CO correspondiente a los dos fragmentos de MPA. El confórmero principal es aquel en el que el MPA que esterifica al alcohol se dispone en conformación *sp* (MeO y carbonilo en el mismo plano y en una disposición *sinperiplanar*) y el MPA que acila a la amina se dispone en conformación *ap* (MeO y carbonilo en el mismo plano y en una disposición *antiperiplanar*), conformación a la que llamaremos *sp-ap*. El siguiente confórmero en energía, es aquel en el que estos dos fragmentos de MPA se encuentran, uno en *ap* (MPA que esterifica al alcohol primario) y el otro en *sp* (MPA que acila a la amina), llamaremos a este confórmero *ap-sp* (Figura 121a).

Un segundo proceso conformacional es el que atañe a la rotación alrededor del enlace C(1')-C(2') e interconvierte a los confórmeros *gt* en *gg*, generándose así las conformaciones *sp-ap-gg* y la *sp-ap-gt*.

Finalmente, el último proceso conformacional, que tiene lugar en torno al enlace O-C(1'), da dos conformaciones adicionales en el caso del confórmero *sp-ap-gt*: la *I* y la *III*; y otras dos en el caso del confórmero *sp-ap-gg*: la *II* y la *III*.

En lo referente a los efectos apantallantes/desapantallantes en las cuatro conformaciones: la *sp-ap-gt-I* y *III* y la *sp-ap-gg-II* y *III*, el fenilo del MPA que acila a la amina apantalla selectivamente al C $\alpha$ (H) y OMe del MPA que esterifica al alcohol primario y a los hidrógenos metilénicos [H(1')], mientras que el fenilo del MPA que esterifica al alcohol primario en la conformación *sp-ap-gt-I* y *III* apantalla ligeramente al

hidrógeno metilénico H(1')-*pro-S*, y en la *ap-sp-gg-II* y *III* apantalla ligeramente al Cα(H) y OMe del MPA que acila a la amina y al Me(3') (Figura 121b).



**Figura 121.** Principales conformeros y apantallamientos para el derivado del *bis*-(*R*)-MPA del (*S*)-2-aminopropanol.

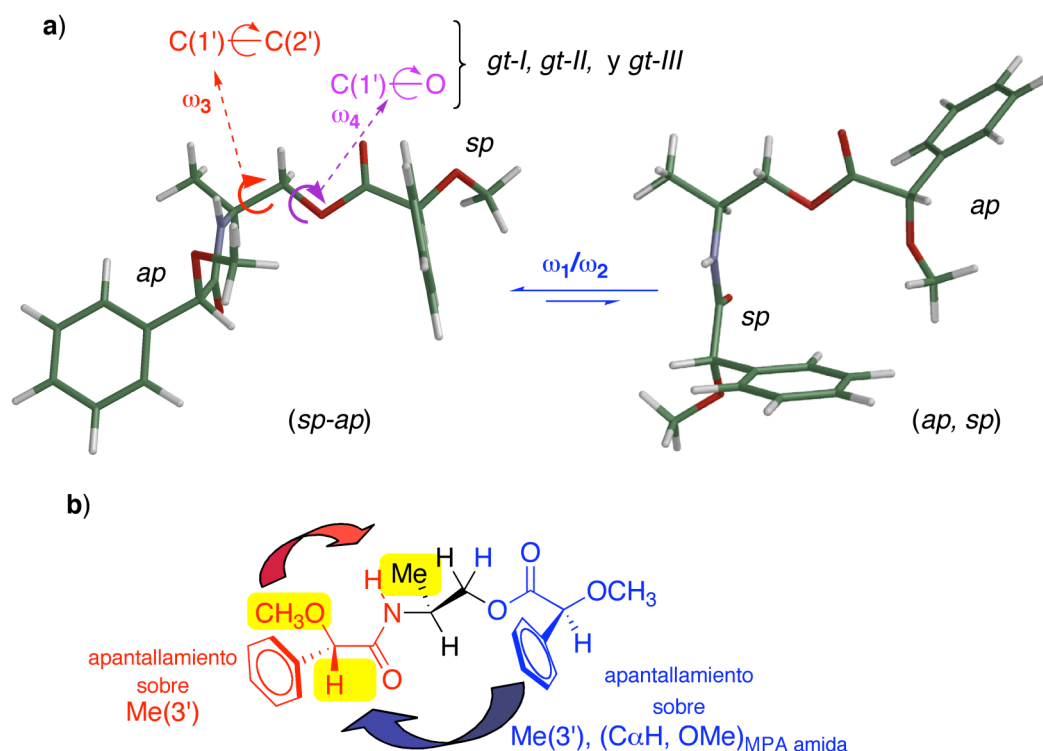
En el caso de los *bis*-derivados de (*S*)-MPA, y al igual que en el caso anterior, el principal proceso conformacional atañe a la rotación alrededor del enlace Cα-CO correspondiente a los dos fragmentos de MPA, siendo el conformero principal el *sp-ap* y, el siguiente conformero en energía, el *ap-sp* (Figura 122a).

En el conformero principal *sp-ap*, se mantiene una preferencia por la conformación *gt* en lo referente a la rotación en torno al enlace C(1')-C(2'), siendo la rotación alrededor del enlace C(1')-O el siguiente proceso conformacional en importancia, proporcionando las conformaciones *I*, *II* y *III*. Esta alta flexibilidad conformacional alrededor de este último enlace se debe a que, en este caso, las rotaciones alrededor de estos enlaces no llegan a producir interferencias estéricas entre los dos fenilos de ambas unidades de MPA.

En cualquier caso, los efectos apantallantes/desapantallantes transmitidos por el fenilo del MPA que acila a la amina en las conformaciones *sp-ap-gt-I*, *II* y *III* se dirigen

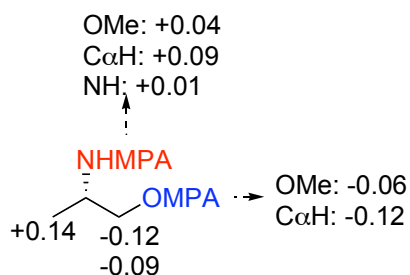


únicamente hacia el Me(3'), mientras que los efectos producidos por el fenilo del MPA que acila al alcohol primario se dirigen al C $\alpha$ (H) y OMe del MPA que acila a la amina y nuevamente al Me(3') (Figura 122b).



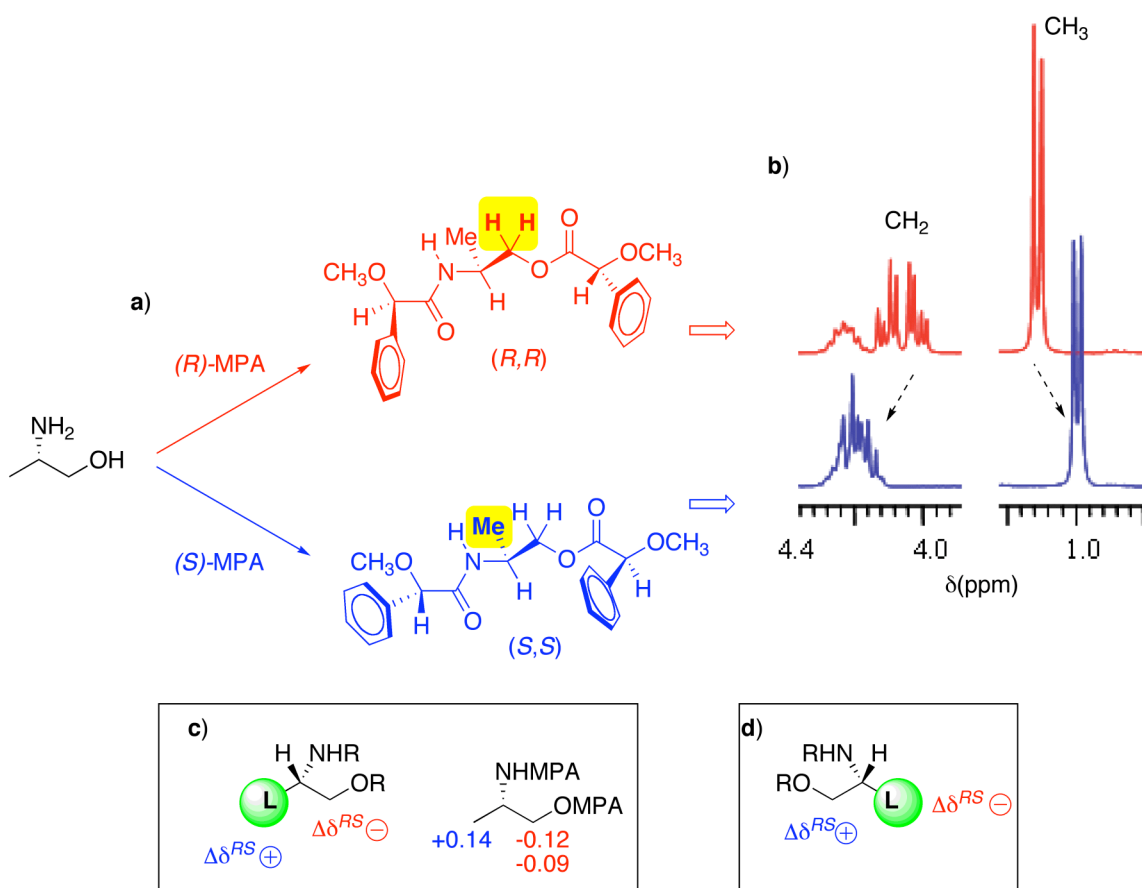
**Figura 122.** Principales cónformeros y apantallamientos para el *bis*-derivado de (*S*)-MPA del (*S*)-2-aminopropanol.

Como resultado de este equilibrio conformacional, las señales correspondientes a los hidrógenos metilénicos [H(1')] y al C $\alpha$ (H) y OMe del MPA que esterifica al alcohol primario están más apantallados en el *bis*-derivado de (*R*)-MPA que en el del *bis*-(*S*)-MPA, por lo que, al calcular las diferencias de desplazamiento químico ( $\Delta\delta^{RS}$ ), se obtienen valores con signo negativo [ $\Delta\delta^{RS} < 0$ ]. Por el contrario, el Me(3') y el C $\alpha$ (H) y OMe del MPA que acila a la amina primaria están más apantallados en el *bis*-derivado de (*S*)-MPA que en el del *bis*-(*R*)-MPA, por lo que al calcular las diferencias de desplazamiento químico ( $\Delta\delta^{RS}$ ) se obtienen valores con signo positivo [ $\Delta\delta^{RS} > 0$ ], tal y como se puede comprobar en la Figura 123.



**Figura 123.** Valores y signos de  $\Delta\delta^{RS}$  (ppm) para los *bis*-derivados de MPA del (*S*)-2-aminopropanol (**81.1**).

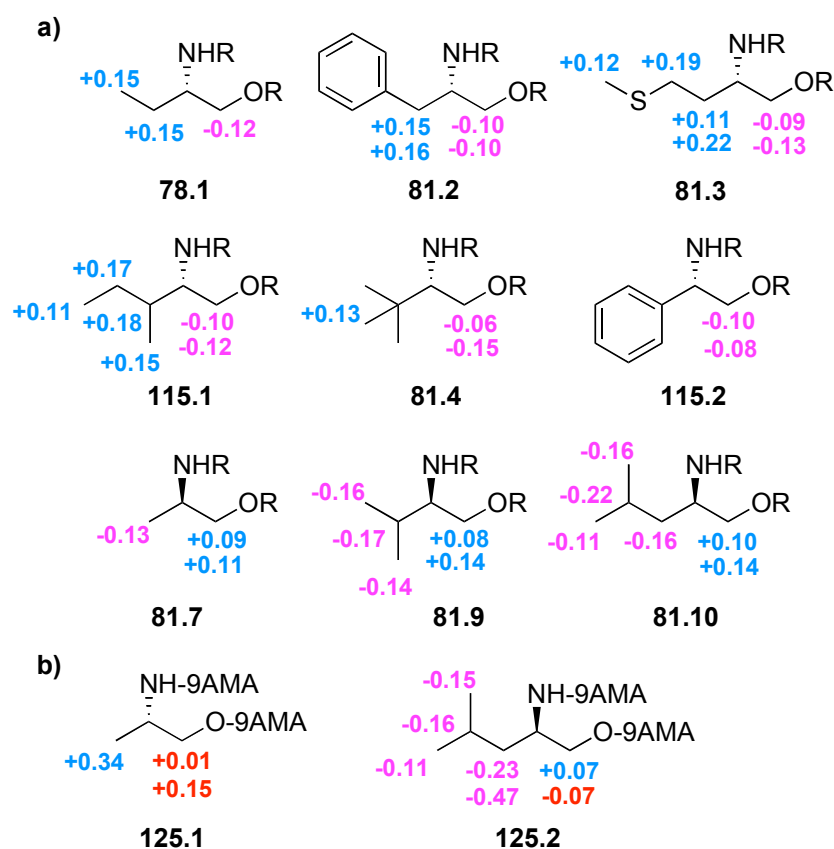
## DETERMINACIÓN DE LA CONFIGURACIÓN ABSOLUTA DE β-AMINOALCOHOLES QUIRALES EN β MEDIANTE DERIVATIZACIÓN DOBLE



**Figura 124.** Pasos a seguir para determinar la configuración absoluta de un β-aminoalcohol quiral en β (a,b). Distribuciones de signos de  $\Delta\delta^{RS}$  (c,d).

De acuerdo con todo lo expuesto anteriormente, los pasos a seguir para determinar la configuración de un  $\beta$ -aminoalcohol quiral en posición  $\beta$ , son:

- Preparación de los correspondientes *bis*-derivados de MPA (Figura 124a).
- Registro y comparación de sus espectros de RMN (Figura 124b).
- Cálculo de los valores y signos de  $\Delta\delta^{RS}$  para los sustituyentes del carbono asimétrico: grupo L (en este ejemplo, metilo) e hidrógenos metilénicos. Por supuesto, ambos sustituyentes deben poseer signos de  $\Delta\delta^{RS}$  opuestos. Si el grupo L (metilo, en este caso) presenta un valor de  $\Delta\delta^{RS}$  positivo y los dos hidrógenos metilénicos lo presentan negativo, la configuración del aminoalcohol es la que se muestra en la Figura 124c. En caso contrario, signo negativo de  $\Delta\delta^{RS}$  para el sustituyente L y positivo para los hidrógenos del metileno, la configuración del alcohol será la que se indica en la Figura 124d.



**Figura 125.** a) Valores y signos de  $\Delta\delta^{RS}$  (ppm) para los *bis*-derivados de MPA de los  $\beta$ -aminoalcoholes quirales en  $\beta$  utilizados en este estudio. b) *Idem* para los *bis*-derivados de 9-AMA.

Para comprobar la generalidad de este método se han preparado los *bis*-derivados de MPA de toda una serie de  $\beta$ -aminoalcoholes quirales en posición  $\beta$ , todos ellos de

configuraciones conocidas. En todos los casos se ha podido comprobar experimentalmente (Figura 125a) que los sustituyentes del aminoalcohol presentan distribuciones de signos de  $\Delta\delta^{RS}$  que están totalmente de acuerdo con las descritas anteriormente (Figuras 124c y 124d).

Con el objetivo de evaluar otros auxiliares para la determinación de la configuración absoluta de este tipo de aminoalcoholes, se han preparado los *bis*-derivados de 9-AMA **125.1** y **125.2** (Figura 125b) y BPG.

Para el caso del 9-AMA se obtienen distribuciones de signos que no son válidas para relacionarlas con la configuración absoluta del aminoalcohol. Así, en el caso del compuesto **125.1**, se tienen valores positivos de  $\Delta\delta^{RS}$  tanto para el grupo L (metilo, en este caso) como para los hidrógenos metilénicos; mientras que en el caso del aminoalcohol **125.2**, se obtiene una distribución de signos no homogénea (Figura 125b).

Para el caso de la BPG, se obtienen espectros complicados por la presencia de varios rotámeros, lo que dificulta el cálculo de las diferencias de desplazamiento químico, haciendo imposible, por lo tanto, llevar a cabo la asignación de la configuración absoluta de estos aminoalcoholes utilizando este auxiliar.

Se concluye, entonces, que para llevar a cabo la asignación de la configuración absoluta de este tipo de aminoalcoholes se recomienda el uso de MPA como auxiliar.

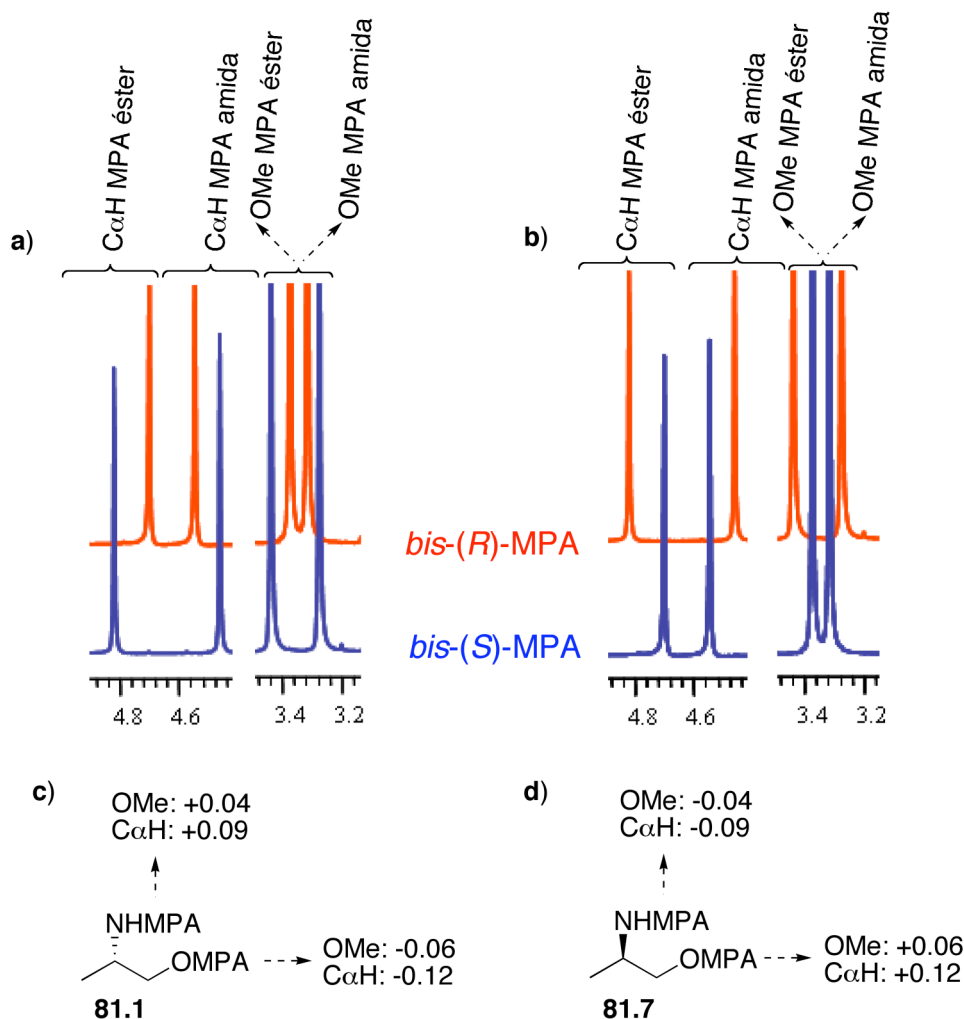
### **Utilización de las señales de los metoxilos e hidrógenos CαH de los MPA para determinar la configuración de los β-aminoalcoholes quirales en posición β**

A lo largo de este estudio hemos podido comprobar que las señales correspondientes al metoxilo y al hidrógeno CαH de las dos unidades de MPA presentes en los *bis*-derivados de MPA de estos β-aminoalcoholes, se pueden utilizar para determinar la configuración de estos sistemas.

En el espectro del *bis*-derivado de (*R*)-MPA del (*S*)-2-aminopropanol (**81.1**), nuestro compuesto modelo, las señales correspondientes a la unidad del MPA que esterifica al alcohol primario se encuentran apantalladas cuando se las compara con el del *bis*-derivado de (*S*)-MPA (Figura 126a). Mientras que en este último, son las señales correspondientes al MPA que acila a la amina las que se encuentran apantalladas (Figura 126a).

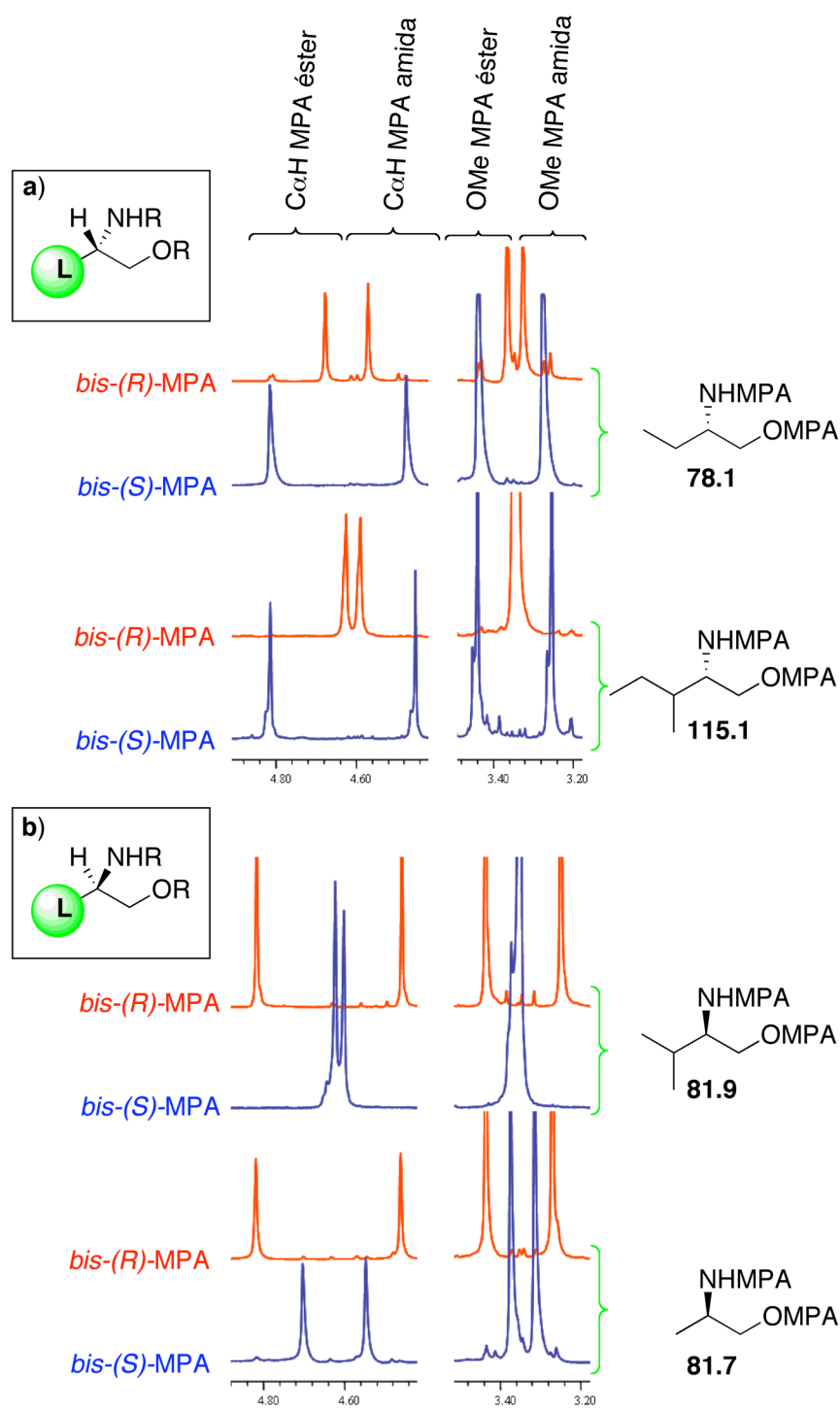
Al calcular las diferencias de desplazamientos químicos para estas señales nos encontramos con valores de -0.06 y -0.12 ppm para las señales del OMe y C $\alpha$ H del MPA que esterifica al hidroxilo<sup>84</sup> y +0.04 y +0.09 ppm para las señales del OMe y C $\alpha$ H del MPA que acila a la amina (Figura 126b).

Cuando se analizan los espectros del aminoalcohol de configuración contraria, el (*R*)-2-aminopropanol (**81.7**), la tendencia en los espectros y los signos de las diferencias de desplazamiento químico también son los contrarios (Figura 126 c y d).



**Figura 126.** Selección de los espectros de RMN de los *bis*-derivados de MPA del (*S*)- y (*R*)-2-aminopropanol (a y b, respectivamente) y valores de  $\Delta\delta^{RS}$  (ppm) (c y d, respectivamente).

<sup>84</sup> En todos los aminoalcoholes estudiados se encuentra la misma tendencia: las señales correspondientes al OMe y C $\alpha$ H del MPA que esterifica al hidroxilo son las que aparecen a campo bajo, tanto en los espectros del *bis*-(*R*)- como en los del *bis*-(*S*)-MPA, mientras que las correspondientes a las de la MPA amida aparecen a campo alto.

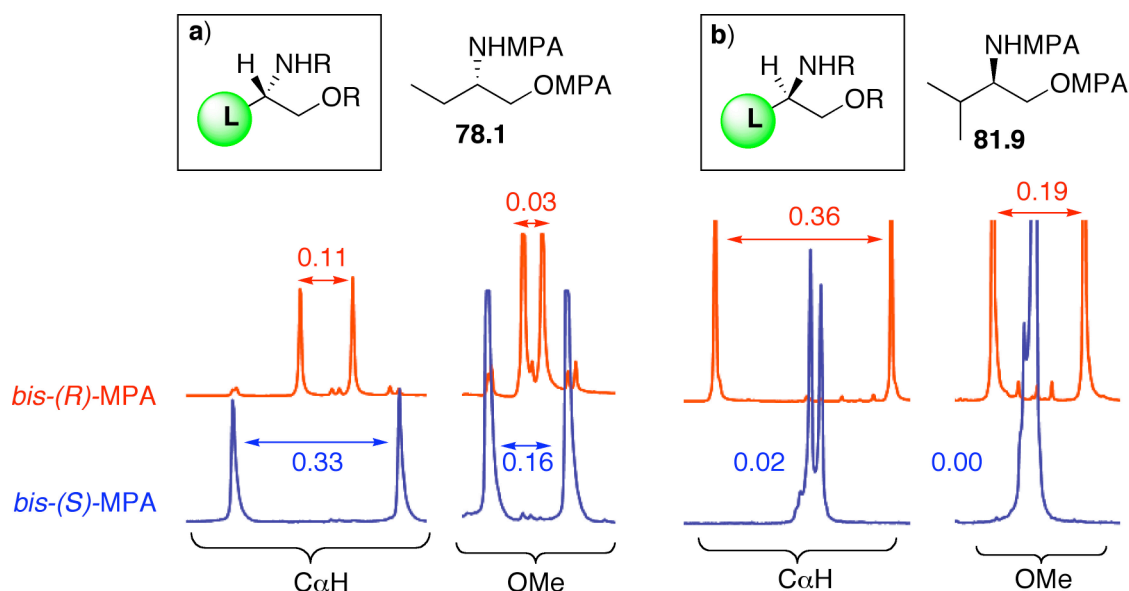


**Figura 127.** Selección de los espectros de RMN de los *bis*-derivados de MPA de los compuestos **78.1**, **115.1**, **81.9** y **81.7**.

Todos aquellos aminoalcoholes con la configuración que se muestra en la Figura 127a, presentan valores de  $\Delta\delta^{RS}$  negativos para el OMe y C $\alpha$ H del MPA que esterifica al hidroxilo y positivos para las del MPA que acila a la amina (Figura 127a), mientras que los

aminoalcoholes que tienen la configuración que se indica en la Figura 127b tienen valores de  $\Delta\delta^{RS}$  positivos para el OMe y C $\alpha$ H del MPA que esterifica al hidroxilo y negativos para el OMe y C $\alpha$ H del MPA que acila a la amina.

En todos los aminoalcoholes utilizados en este estudio se ha observado exactamente la misma tendencia (véase la Tabla 10).



**Figura 128.** Selección de los espectros de RMN de los *bis*-derivados de MPA de los compuestos **78.1** y **81.9**. Valores de las diferencias de los desplazamientos químicos (ppm).

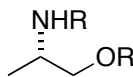
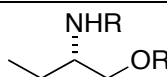
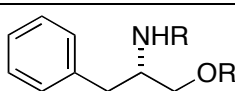
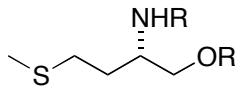
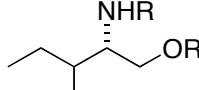
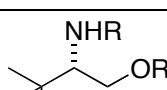
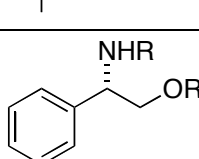
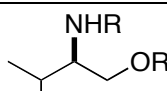
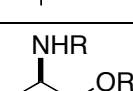
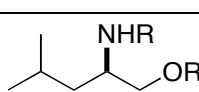
Otra manera en la que podemos utilizar estas señales para determinar la configuración consiste en restar los desplazamientos químicos de las dos señales del C $\alpha$ H en el *bis*-derivado de (*R*)-MPA y comparar dicho valor con el que se obtiene al restar esas dos mismas señales en el *bis*-derivado de (*S*)-MPA. Con los desplazamientos químicos de los OMe se hace exactamente lo mismo.

Tal y como se indica en la Figura 128, cuando el aminoalcohol tiene la configuración que se muestra en la Figura 128a, como por ejemplo el compuesto **78.1**, las señales de los C $\alpha$ H y de los OMe aparecen más juntas en el espectro del *bis*-derivado de (*R*)-MPA (0.11 y 0.03 ppm, respectivamente) que en el del *bis*-(*S*)-MPA (0.33 y 0.16 ppm, respectivamente).

Cuando la configuración del aminoalcohol es la contraria, como es el caso del compuesto **81.9** (Figura 128b), las señales correspondientes a los C $\alpha$ H y los OMe aparecen más separadas en el espectro del *bis*-derivado de (*R*)-MPA (0.36 y 0.19 ppm, respectivamente) que en el del *bis*-(*S*)- (0.02 y 0.00 ppm, respectivamente).

Todos los aminoalcoholes estudiados en este trabajo siguen exactamente esta tendencia (véase la Tabla 10).

**Tabla 10.** Desplazamientos químicos (ppm) de los OMe y C $\alpha$ H de los *bis*-derivados de MPA de los aminoalcoholes quirales en  $\beta$  estudiados.

	$\Delta\delta^{RS}$ (ppm)				$\Delta\delta$ (ppm)		
	OMe (éster)	OMe (amida)	C $\alpha$ H (éster)	C $\alpha$ H (amida)		OMe	C $\alpha$ H
	-0.06	+0.04	-0.12	+0.09	<i>Bis-(R)</i> -MPA	0.06	0.15
					<i>Bis-(S)</i> -MPA	0.16	0.36
	-0.08	+0.05	-0.13	+0.09	<i>Bis-(R)</i> -MPA	0.03	0.11
					<i>Bis-(S)</i> -MPA	0.16	0.33
	-0.05	+0.01	-0.11	+0.05	<i>Bis-(R)</i> -MPA	0.15	0.22
					<i>Bis-(S)</i> -MPA	0.19	0.38
	-0.06	+0.03	-0.11	+0.07	<i>Bis-(R)</i> -MPA	0.06	0.15
					<i>Bis-(S)</i> -MPA	0.15	0.33
	-0.09	+0.09	-0.19	+0.14	<i>Bis-(R)</i> -MPA	0.01	0.03
					<i>Bis-(S)</i> -MPA	0.19	0.36
	-0.04	+0.10	-0.14	+0.09	<i>Bis-(R)</i> -MPA	0.12	0.22
					<i>Bis-(S)</i> -MPA	0.26	0.45
	-0.07	+0.02	-0.15	+0.10	<i>Bis-(R)</i> -MPA	0.01	0.03
					<i>Bis-(S)</i> -MPA	0.10	0.28
	+0.08	-0.11	+0.19	-0.15	<i>Bis-(R)</i> -MPA	0.19	0.36
					<i>Bis-(S)</i> -MPA	0.00	0.02
	+0.06	-0.04	+0.12	-0.09	<i>Bis-(R)</i> -MPA	0.17	0.36
					<i>Bis-(S)</i> -MPA	0.06	0.15
	+0.07	-0.04	+0.15	-0.08	<i>Bis-(R)</i> -MPA	0.15	0.34
					<i>Bis-(S)</i> -MPA	0.04	0.11

Por lo tanto, las señales correspondientes a los C $\alpha$ H y los OMe de las dos unidades de MPA presentes en los *bis*-derivados de MPA de los  $\beta$ -aminoalcoholes quirales en  $\beta$  se pueden utilizar para asignar la configuración absoluta de estas moléculas con total garantía.



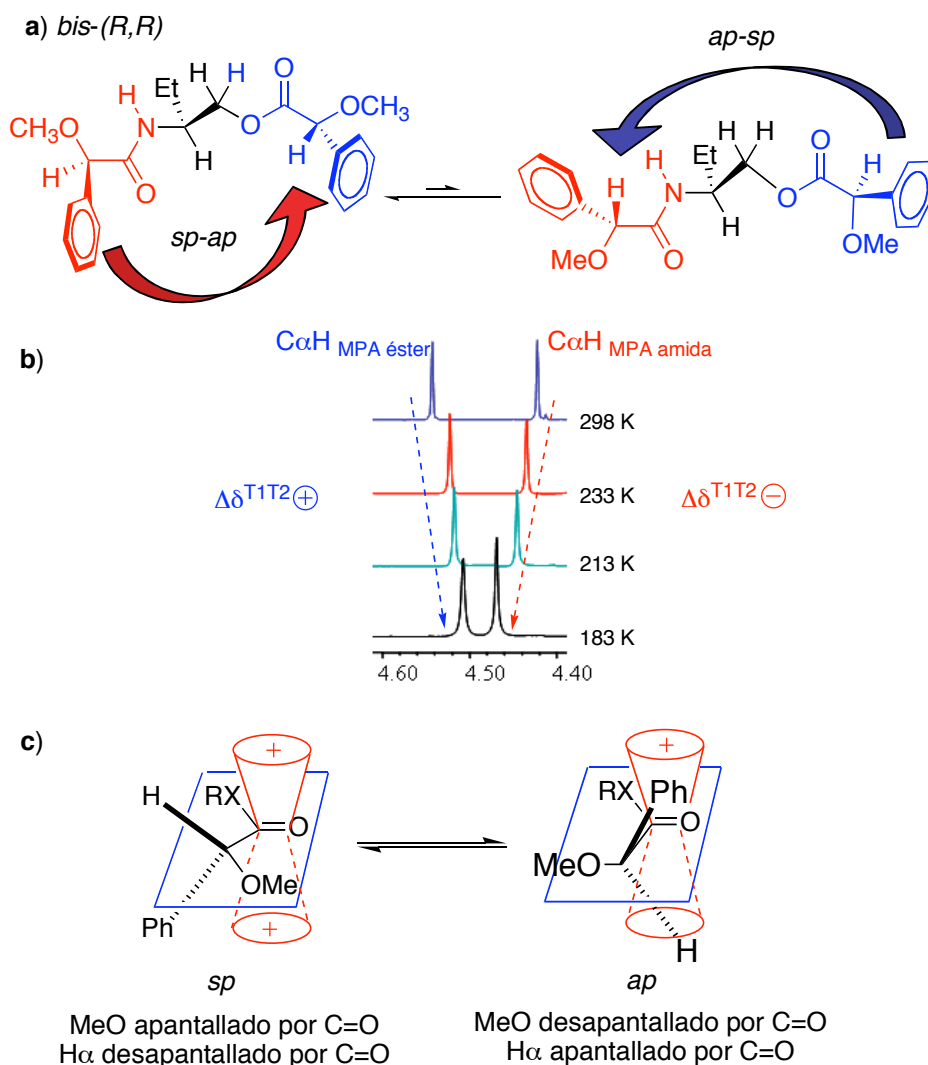
Se trata del primer caso descrito, hasta la fecha, en la que son las señales de los auxiliares, y no las del sustrato, las que pueden utilizarse para determinar la configuración absoluta.

Analizar estas señales es especialmente útil cuando el sustrato carece de hidrógenos en uno de los sustituyentes o cuando, simplemente, las señales de ese sustituyente se solapan con otras, como es el caso, por ejemplo, del aminoalcohol **115.2** (Figura 115), en el que ese sustituyente es un fenilo y sus señales se confunden con las de los otros dos fenilos de los dos MPA. Además, las señales de estos hidrógenos son fácilmente localizables y suelen salir en una zona del espectro libre de otras que puedan interferir con la asignación.

### **DETERMINACIÓN DE LA CONFIGURACIÓN ABSOLUTA DE $\beta$ -AMINOALCOHOLES QUIRALES EN $\beta$ MEDIANTE DERIVATIZACIÓN SIMPLE**

Del análisis minucioso de la evolución de los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de los *bis*-derivados de MPA con la temperatura, hemos podido establecer un método que permite asignar la configuración absoluta de este tipo de compuestos analizando, únicamente, uno de los dos *bis*-derivados de MPA.

Si se analizan las contribuciones apantallantes/desapantallantes en el *bis*-derivado de (*R*)-MPA del aminoalcohol que se muestra en la Figura 129a, se puede observar que el  $\text{C}\alpha\text{H}$  del MPA que esterifica al alcohol primario está apantallado en la conformación más estable (*sp-ap*), mientras que el  $\text{C}\alpha\text{H}$  del MPA que acila a la amina lo está en la conformación menos estable (*ap-sp*). Por lo tanto, al disminuir la temperatura y aumentar la población del conformero más estable, también lo debe de hacer su contribución al espectro promedio de RMN, disminuyendo, además, la contribución del conformero menos estable (*ap-sp*).



**Figura 129.**

Experimentalmente, cuando se registran los espectros de este derivado a diferentes temperaturas (298-183K, Figura 129b), se comprueba que la señal del C $\alpha$ H del MPA éster se apantalla cada vez más, debido al aumento de la población del conformero más estable, presentando un valor de  $\Delta\delta^{\text{T1T2}}$  positivo. Mientras que, debido a la disminución de la población del conformero menos estable, la señal correspondiente al C $\alpha$ H de la MPA amida se desapantalla cada vez más, presentando un  $\Delta\delta^{\text{T1T2}}$  negativo.

En los *bis*-derivados de (*S*)-MPA de este mismo aminoalcohol (Figura 130a), observamos que en el conformero más estable (*sp-ap*) es el C $\alpha$ H del MPA que acila a la amina el que está apantallado, mientras que el C $\alpha$ H del MPA que esterifica al alcohol está apantallado en el conformero menos estable (*ap-sp*).

De nuevo, al disminuir la temperatura a la que se registran los espectros de RMN, se debe observar un apantallamiento progresivo de la señal correspondiente al C $\alpha$ H del

MPA que está sobre la amina, al ir aumentando la población del conformero más estable y, por lo tanto, su contribución al espectro promedio de RMN. Mientras que la señal del C $\alpha$ H del MPA éster debe desapantallarse al disminuir la temperatura, debido a la disminución de la población del conformero menos estable.

Efectivamente, al registrar los espectros de este derivado a diferentes temperaturas (298-183K, Figura 130b) comprobamos que la señal del C $\alpha$ H del MPA amida se desplaza a campo alto ( $\Delta\delta^{T1T2}$  positivo) y la correspondiente al éster, a campo bajo ( $\Delta\delta^{T1T2}$  negativo).

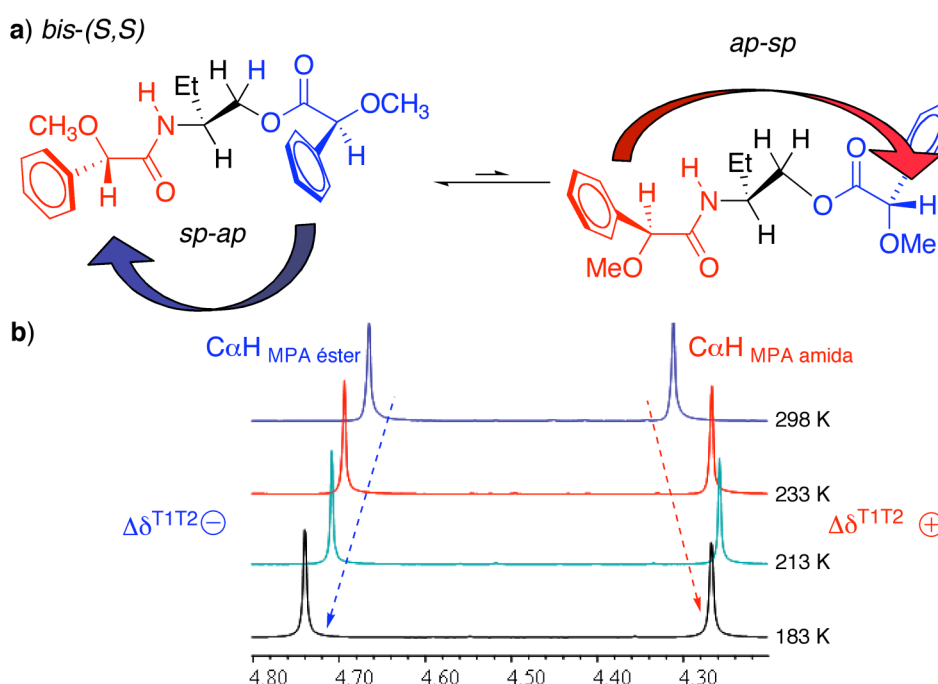
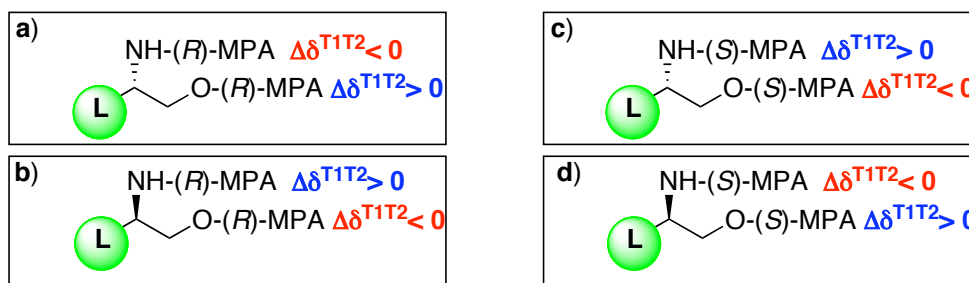


Figura 130.

Por una simple cuestión de simetría, al ser imágenes especulares, el comportamiento observado para el *bis*-derivado de (*S*)-MPA del aminoalcohol que se muestra en la Figura 130a, debe ser idéntico al del *bis*-derivado de (*R*)-MPA del aminoalcohol de configuración contraria. Y lo mismo sucede con el comportamiento del *bis*-derivado de (*R*)-MPA del aminoalcohol de la Figura 129a, que debe ser idéntico al del *bis*-derivado de (*S*)-MPA del aminoalcohol de configuración contraria, por ser enantiómeros.

Por lo tanto, si en los espectros de RMN del *bis*-derivado de (*R*)-MPA de un aminoalcohol se observa, al disminuir la temperatura, que la señal correspondiente al C $\alpha$ H de la MPA amida se desplaza a campo bajo ( $\Delta\delta^{T1T2}$  negativo) y la del C $\alpha$ H del MPA éster se desplaza a campo alto ( $\Delta\delta^{T1T2}$  positivo), la configuración del aminoalcohol es la que se

muestra en la Figura 131a. Si las señales anteriores se desplazan en sentidos contrarios a los que se acaban de indicar, la configuración del aminoalcohol es la que se muestra en la Figura 131b.



**Figura 131.**

Si lo que se analiza son los espectros de los *bis*-derivados de (S)-MPA y la señal correspondiente al CαH de la MPA amida se desplaza a campo alto ( $\Delta\delta^{T1T2}$  positivo) y la del CαH del MPA éster se desplaza a campo bajo ( $\Delta\delta^{T1T2}$  negativo), la configuración del aminoalcohol es la que se muestra en la Figura 131c. Mientras que si se desplazan en sentidos contrarios a los indicados, la configuración del aminoalcohol es la que se muestra en la Figura 131d.

Por lo tanto, el análisis de la evolución de las señales correspondientes a los hidrógenos<sup>85</sup> CαH de un único *bis*-derivado de MPA con la temperatura permite determinar la configuración del aminoalcohol. Los datos obtenidos<sup>86</sup> y los compuestos estudiados se muestran en la Tabla 11.

<sup>85</sup> Sólo se utilizan las señales de los CαH, porque la evolución de las señales correspondientes a los OMe con la temperatura presenta un patrón de comportamiento diferente y no resultan de utilidad a la hora de asignar la configuración. De hecho, al disminuir la temperatura, el OMe del MPA que acila a la amina se apantalla en ambos *bis*-derivados de MPA, ya que está apantallado en las conformaciones *sp-ap-gg-II* y en la *sp-ap-gg-III* del *bis*-(R), y en las tres conformaciones del *bis*-derivado de (S)-MPA.

<sup>86</sup> Además de los efectos anisotrópicos producidos por los fenilos de ambos MPA, también hay que considerar los producidos por los carbonilos (Figura 129c). Se ha comprobado experimentalmente que un aumento de la población de la conformación *sp* provoca un desapantallamiento en la señal del CαH, mientras que el aumento de la población de la conformación *ap* provoca el movimiento contrario. Estos movimientos pueden ser contrarios a los producidos por los fenilos. Sin embargo, sólo cobran importancia en la señal correspondiente al CαH del *bis*-derivado de (R)-MPA del aminoalcohol con la configuración que se muestra en la Figura 129a, en el que este hidrógeno está apantallado por el fenilo del MPA que acila a la amina y desapantallado por el carbonilo del MPA éster. Dado que el efecto transmitido por el fenilo de la MPA amida es débil, debido a la mala orientación del anillo, puede darse el caso de que el desplazamiento de esta señal pueda ser cero o ligeramente negativo. Lo mismo cabe esperar para el *bis*-derivado de (S)-MPA del aminoalcohol de configuración contraria.

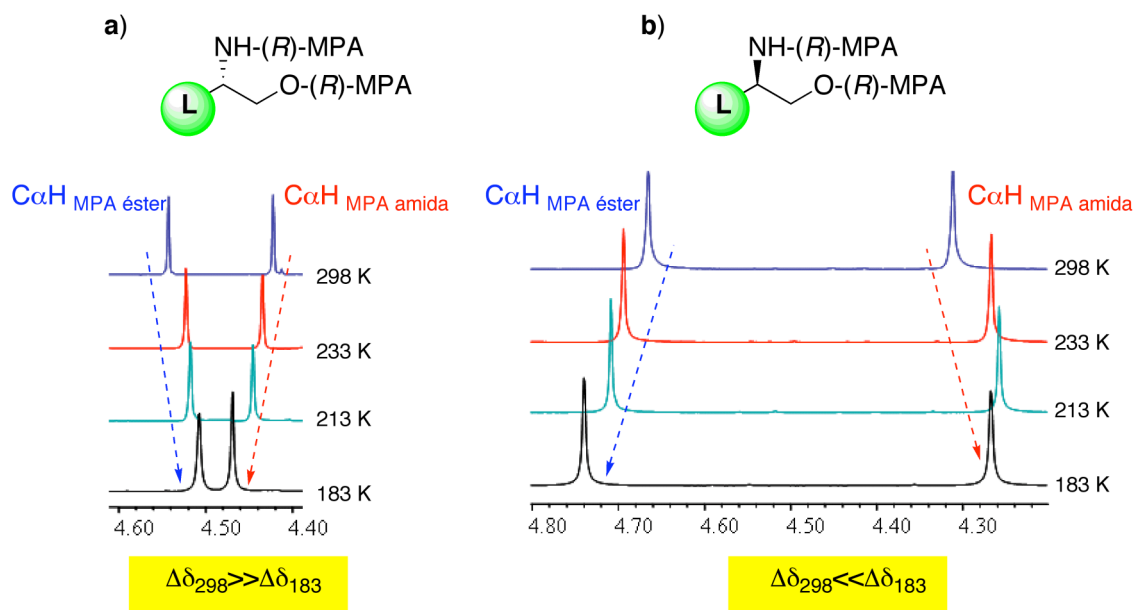
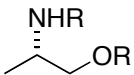
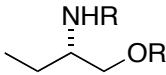
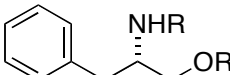
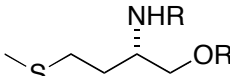
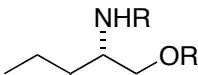
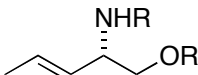
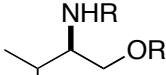
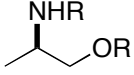
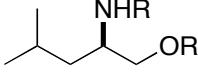


Figura 132.

Otra forma de utilizar los movimientos de las señales de los hidrógenos  $C\alpha H$  de los MPA, para asignar la configuración absoluta utilizando un único derivado, consiste en comparar la diferencia de desplazamientos químicos entre ambos hidrógenos a temperatura ambiente ( $\Delta\delta_{298}$ ) y a una temperatura inferior ( $\Delta\delta_{183}$ ).

Tal y como se indica en la Figura 132, cuando se comparan los espectros de los *bis*-derivados de  $(R)$ -MPA de un aminoalcohol con la configuración que se muestra en la Figura 132a, las señales correspondientes a los  $C\alpha H$  de ambos MPAs aparecen más separados a temperatura ambiente que a baja temperatura ( $\Delta\delta_{298} \gg \Delta\delta_{183}$ ). Sin embargo, cuando se comparan los espectros de los *bis*-derivados de  $(R)$ -MPA del aminoalcohol de configuración contraria (Figura 132b), las señales correspondientes a los  $C\alpha H$  de ambos MPAs aparecen menos separados a temperatura ambiente que a baja temperatura ( $\Delta\delta_{298} \ll \Delta\delta_{183}$ ). Lo contrario se observa en el caso de comparar los *bis*-derivados de  $(S)$ -MPA de los correspondientes aminoalcoholes.

**Tabla 11.** Valores de las diferencias de desplazamiento químico ( $\Delta\delta^{\text{T1T2}}$ ,  $\Delta\delta$ , 298-183 K, ppm) para los *bis*-derivados de MPA de los  $\beta$ -aminoalcoholes estudiados (véanse Tablas 16 y 17, págs. 293-294).

		$\Delta\delta^{\text{T1T2}} \text{C}\alpha\text{H}_{\text{MPA}}$		$\Delta\delta_{298}$	$\Delta\delta_{183}$
		éster	amida		
	<i>Bis-(R)-MPA</i>	0.00	-0.06	0.17	0.12
	<i>Bis-(S)-MPA</i>	-0.06	+0.04	0.37	0.47
	<i>Bis-(R)-MPA</i>	+0.03	-0.05	0.12	0.04
	<i>Bis-(S)-MPA</i>	-0.07	+0.04	0.36	0.47
	<i>Bis-(R)-MPA</i>	0.00	-0.05	0.25	0.21
	<i>Bis-(S)-MPA</i>	-0.08	+0.04	0.41	0.48
	<i>Bis-(R)-MPA</i>	+0.04	-0.04	0.16	0.08
	<i>Bis-(S)-MPA</i>	-0.08	+0.04	0.35	0.47
	<i>Bis-(R)-MPA</i>	+0.03	-0.02	0.05	0.02
	<i>Bis-(S)-MPA</i>	-0.09	+0.04	0.38	0.51
	<i>Bis-(R)-MPA</i>	-0.06	-0.04	0.04	0.06
	<i>Bis-(S)-MPA</i>	-0.09	+0.10	0.32	0.51
	<i>Bis-(R)-MPA</i>	-0.09	+0.07	0.38	0.52
	<i>Bis-(S)-MPA</i>	+0.08	-0.05	0.04	0.09
	<i>Bis-(R)-MPA</i>	-0.06	+0.04	0.37	0.47
	<i>Bis-(S)-MPA</i>	0.00	-0.06	0.17	0.12
	<i>Bis-(R)-MPA</i>	-0.12	+0.07	0.34	0.51
	<i>Bis-(S)-MPA</i>	+0.05	-0.05	0.12	0.02

Para comprobar que este comportamiento es general, se han analizado los espectros de RMN de toda una serie de *bis*-derivados de MPA de aminoalcoholes de configuraciones conocidas y, en todos los casos, los resultados son concordantes con los expuestos anteriormente. Los datos obtenidos y las estructuras se pueden ver en la Tabla 11.

## CONCLUSIONES

*La configuración de los  $\beta$ -aminoalcoholes quirales con un centro quiral en posición  $\beta$  se puede determinar, con absoluta garantía, mediante un método de derivatización doble con los dos enantiómeros del MPA, a partir de las distribuciones de signos de  $\Delta\delta^{RS}$  de los sustituyentes del carbono asimétrico (grupo L e hidrógenos metilénicos). En este método no es necesario proteger selectivamente ninguna de las dos funcionalidades (hidroxilo o amino) ya que se analizan directamente los bis-derivados de MPA.*

*También se pueden utilizar las señales correspondientes a los CaH y a los OMe de las dos unidades de MPA, como un método distinto, para asignar la configuración de estos sistemas. En este caso, se pueden relacionar las distribuciones de signos de los  $\Delta\delta^{RS}$  o los valores de  $\Delta\delta$  con la configuración absoluta del sustrato. Siendo esta, la primera vez que se utilizan las señales correspondientes a hidrógenos del auxiliar quiral para determinar la configuración absoluta de un sustrato.*

*Además, se ha establecido un método que permite asignar la configuración de estos sustratos mediante un método de derivatización simple, en el que sólo es necesario preparar un bis-derivado, el del (R)- o el del (S)-MPA, y comparar los espectros a dos temperaturas lo suficientemente diferentes. En este caso se analizan, nuevamente, las señales de los CaH, pudiendo aplicarse de dos maneras diferentes: utilizando los valores de  $\Delta\delta^{T1T2}$  o los de  $\Delta\delta$  a dos temperaturas distintas.*

*Por último, cabe destacar que las distribuciones de signos de  $\Delta\delta^{RS}$  obtenidas para los bis-derivados de MPA de  $\beta$ -aminoalcoholes quirales en  $\beta$  son el resultado de la acción combinada de las dos unidades de MPA presentes en estos derivados.*

## Capítulo 6

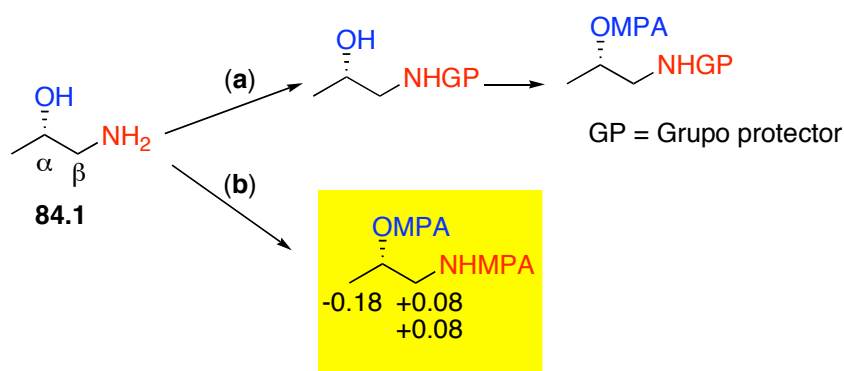
*Determinación de la configuración absoluta  
de  $\beta$ -aminoalcoholes con un centro quiral en  
posición  $\alpha$*



## INTRODUCCIÓN

Otro tipo de aminoalcoholes que nos proponemos estudiar en este trabajo son los  $\beta$ -aminoalcoholes quirales en posición  $\alpha$ , en los que el hidroxilo se encuentra en el carbono asimétrico y el grupo amino en el carbono primario (Figura 133).

De modo similar a como vimos en el capítulo anterior, una posible estrategia para determinar la configuración absoluta de este tipo de aminoalcoholes es la protección selectiva del grupo amino y análisis del alcohol secundario resultante (Figura 133a) mediante los ésteres de MPA, lo que constituye un camino experimentalmente laborioso.



**Figura 133.** Diferentes aproximaciones para la determinación de la configuración del (*S*)-1-amino-2-propanol (**84.1**) y valores de  $\Delta\delta^{RS}$  (ppm).

La estrategia que vamos a desarrollar en este capítulo consiste en derivatizar simultáneamente ambos grupos funcionales (hidroxilo y amino) y tratar de buscar una correlación entre los signos de  $\Delta\delta^{RS}$  obtenidos y la configuración absoluta del aminoalcohol.

Experimentalmente se ha comprobado que los *bis*-derivados de MPA del  $\beta$ -aminopropanol **84.1** presentan valores de  $\Delta\delta^{RS}$  grandes en cuanto a magnitud y homogéneas en cuanto a distribución de signos (Figura 133b).

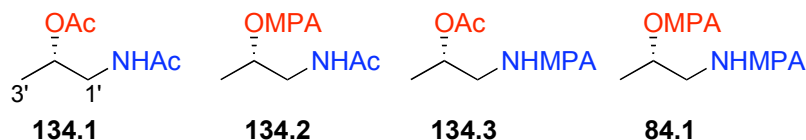
## ANÁLISIS DE LAS CONTRIBUCIONES APANTALLANTES/ DESAPANTALLANTES DE CADA MPA

Al igual que en los casos descritos en capítulos anteriores, el primer paso consistirá en el estudio de las contribuciones apantallantes/desapantallantes de cada MPA al valor de los desplazamientos químicos de los *bis*-derivados de MPA. Para ello, se ha elegido el (*S*)-1-amino-2-propanol como sustrato modelo y se han preparado sus correspondientes *bis*-(*R*)- y *bis*-(*S*)-derivados de MPA (Figura 134). También se han preparado:

a) El correspondiente diacetato (**134.1**, Figura 134), que se utilizará como compuesto de referencia al carecer de efectos apantallantes/desapantallantes producidos por algún anillo aromático.

b) Los ésteres de (*R*)- y (*S*)-MPA de la acetamida de (*S*)-1-amino-2-propanol (**134.2**), que nos darán información sobre los efectos transmitidos por el MPA situado sobre el hidroxilo.

c) Las amidas de (*R*)- y (*S*)-MPA del acetato de (*S*)-1-amino-2-propilo (**134.3**), que nos darán información sobre los efectos transmitidos por el MPA situado sobre el grupo amino.

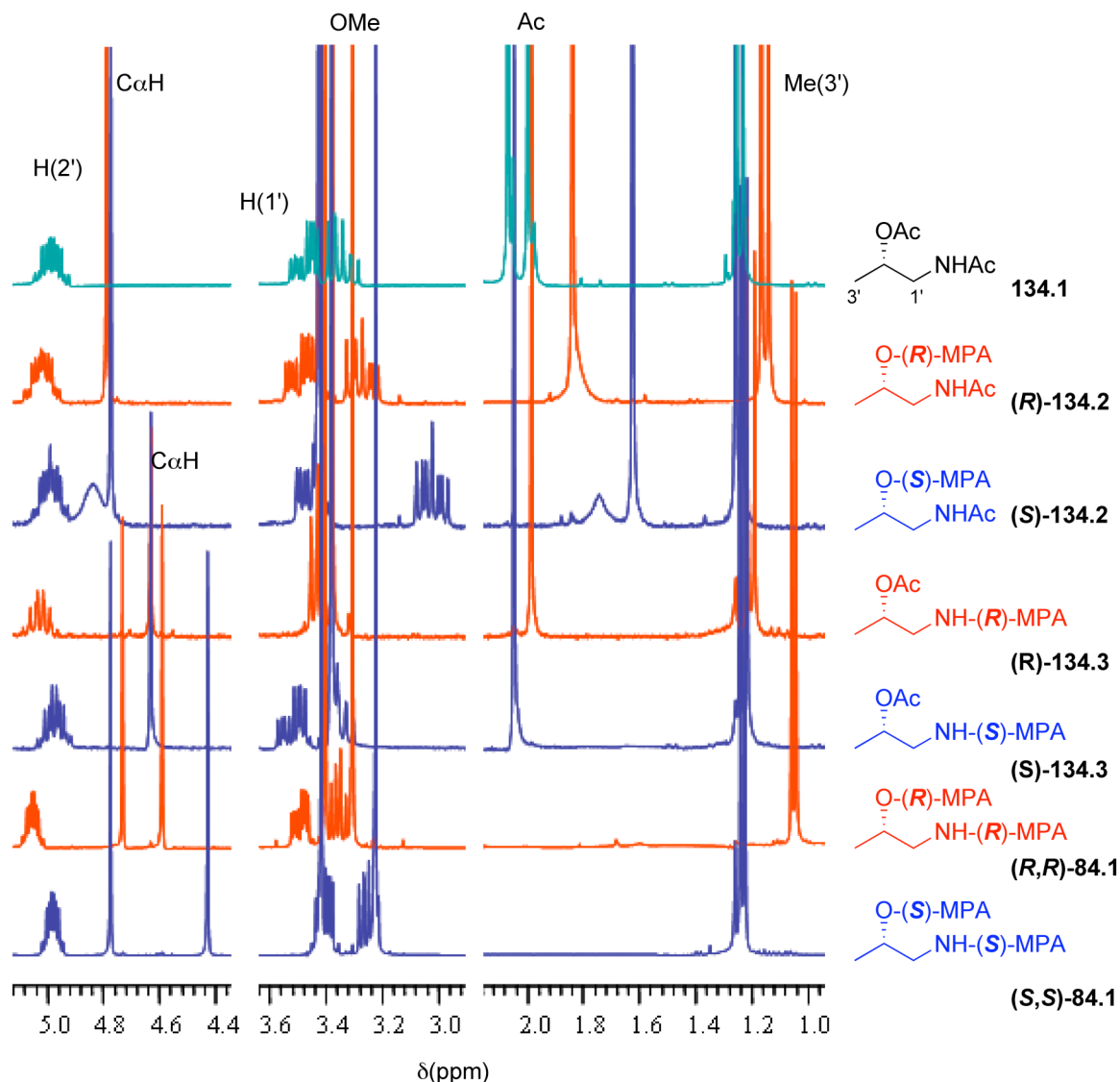


**Figura 134.** Estructuras de los diferentes derivados del (*S*)-1-amino-2-propanol.

En la Figura 135 se recogen los espectros de RMN de todos estos derivados.

Como se puede comprobar, en los ésteres de MPA de los aminoalcoholes en los que hemos protegido el grupo amino (**134.2**, Figura 136a), el comportamiento es igual al de un alcohol secundario: en el éster de (*R*)-MPA la señal que aparece más apantallada es la correspondiente al Me(3'), mientras que en el éster del (*S*)-MPA aparecen más apantallados el metilo del acetato y sólo una de las señales correspondientes a uno de los hidrógenos del metileno [en los  $\Delta\delta^{RS}$  obtenidos experimentalmente para estos hidrógenos uno de ellos tiene un valor positivo y grande (+0.25 ppm), mientras que el otro lo tiene casi nulo (+0.03 ppm), posiblemente debido a la competencia entre los efectos anisotrópicos del fenilo del MPA y los transmitidos por el carbonilo de la acetamida].

En los espectros de las amidas de MPA del aminoalcohol con el hidroxilo protegido (134.3) no se ve prácticamente ninguna diferencia, a excepción de un ligero apantallamiento del metilo del acetato en la amida de (*R*)-MPA y del hidrógeno H(2') en la amida de (*S*)-MPA. Esto se explica fácilmente debido a la alta flexibilidad del enlace N-C(1') y a que las amidas de MPA tienen preferencia por la conformación *ap*, en la que los efectos apantallantes no se transmiten de forma efectiva a los sustituyentes (Figura 136b).

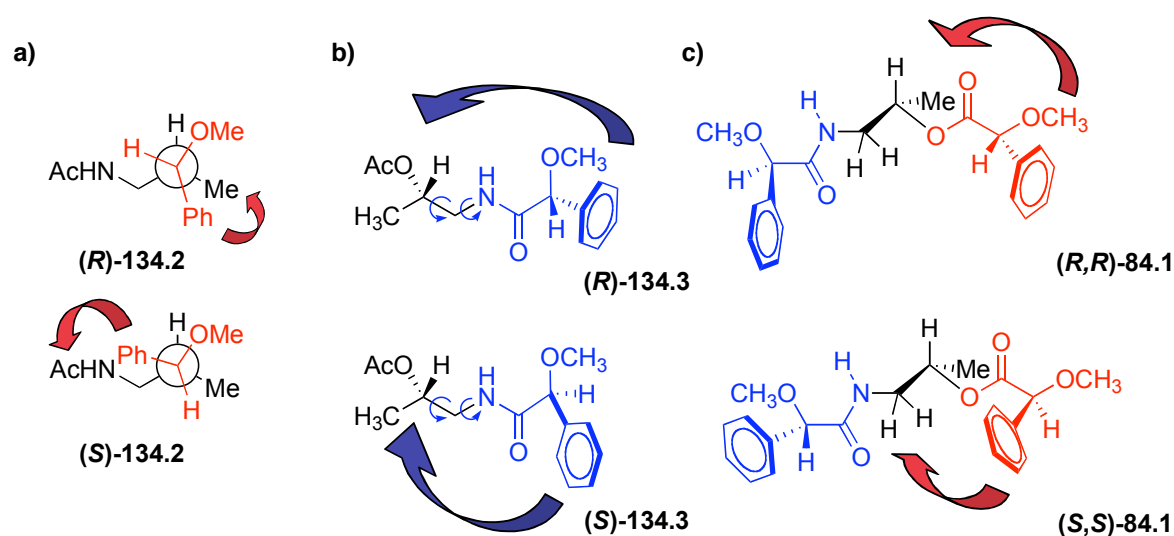


**Figura 135.** Selección de los espectros de RMN de los derivados del (*S*)-1-amino-2-propanol.

Según esto, cabría esperar que los espectros de los *bis*-derivados de MPA de este tipo de aminoalcoholes guardasen una gran semejanza con los de los ésteres de MPA de alcoholes secundarios, ya que la unidad de MPA situada sobre la amina prácticamente no modifica los desplazamientos químicos de los distintos sustituyentes.

Sin embargo, en los espectros de los *bis*-derivados de MPA se ve un apantallamiento muy intenso sobre el Me(3') en el *bis*-derivado de (*R*)-MPA [(*R,R*)-**84.1**], mucho mayor que en el caso del éster de (*R*)-MPA [(*R*)-**134.2**], y la aparición de las señales correspondientes a los hidrógenos del metileno, también cambia bastante (Figura 135).

Esto nos indica que tanto la conformación, como los efectos apantallantes/desapantallantes de los *bis*-derivados de MPA de los aminoalcoholes difieren de los correspondientes a los ésteres de MPA del aminoalcohol protegido en la amina (**134.2**) y de los de las amidas de MPA del aminoalcohol protegido en el hidroxilo (**134.3**).



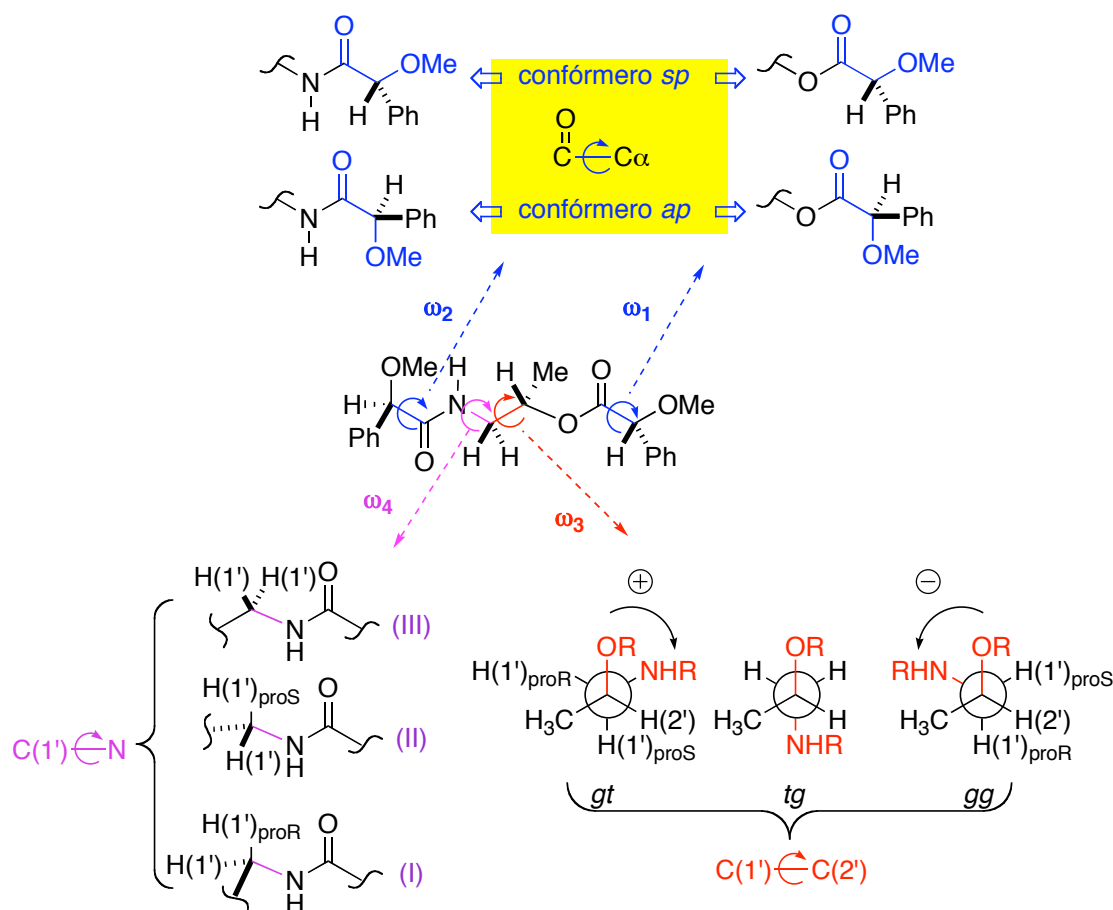
**Figura 136.** Efectos apantallantes transmitidos por los fenilos del MPA en los distintos derivados del (*S*)-1-amino-2-propanol.

## ANÁLISIS CONFORMACIONAL DE LOS $\beta$ -AMINOALCOHOLES QUIRALES EN $\alpha$

Para determinar la identidad del confórmero más representativo desde el punto de vista de RMN, se ha llevado a cabo un análisis conformacional detallado tomando como modelo el (*S*)-1-amino-2-propanol y sus correspondientes (*R*)- y (*S*)-MPA, benzoil y acetil derivados.

Sobre estos compuestos se han realizado estudios de CD, análisis de las constantes de acoplamiento [ $JH(2')\text{-}H(1')_{proR}$ ,  $JH(2')\text{-}H(1')_{proS}$ ], RMN mono y bidimensional a temperatura ambiente y a baja temperatura y, por último, cálculos de estructura (AM1, B3LYP).

Los principales procesos conformacionales se muestran en la Figura 137 e involucran la rotación alrededor de los enlaces  $C(1')\text{-}C(2')$ ,  $C(1')\text{-}N$  del aminoalcohol y  $C\alpha\text{-CO}$  de las dos unidades de MPA (éster y amida).



**Figura 137.** Generación de los principales confórmeros de los *bis*-derivados de MPA del (*S*)-1-amino-2-propanol.

A continuación se describen las características principales de los conformeros más importantes para cada uno de esos procesos conformacionales.

### **Preferencia conformacional para el enlace C $\alpha$ -CO (fragmentos del MPA)**

Para establecer experimentalmente la preferencia conformacional en los enlaces C $\alpha$ -CO ( $\omega_1$  y  $\omega_2$ ) de los MPA y comprobar cuál de los dos conformeros (*sp/ap*) está más poblado, se recurre al análisis de los espectros de CD de los correspondientes derivados de MPA del (*S*)-1-amino-2-propanol, de la misma manera que se hizo en el caso de los aminoalcoholes estudiados en el apartado anterior.

Al igual que en los casos anteriores, la contribución al signo y magnitud del efecto Cotton en los espectros de CD se debe básicamente a la posición del fenilo<sup>1</sup> en cada conformero (Figura 111).

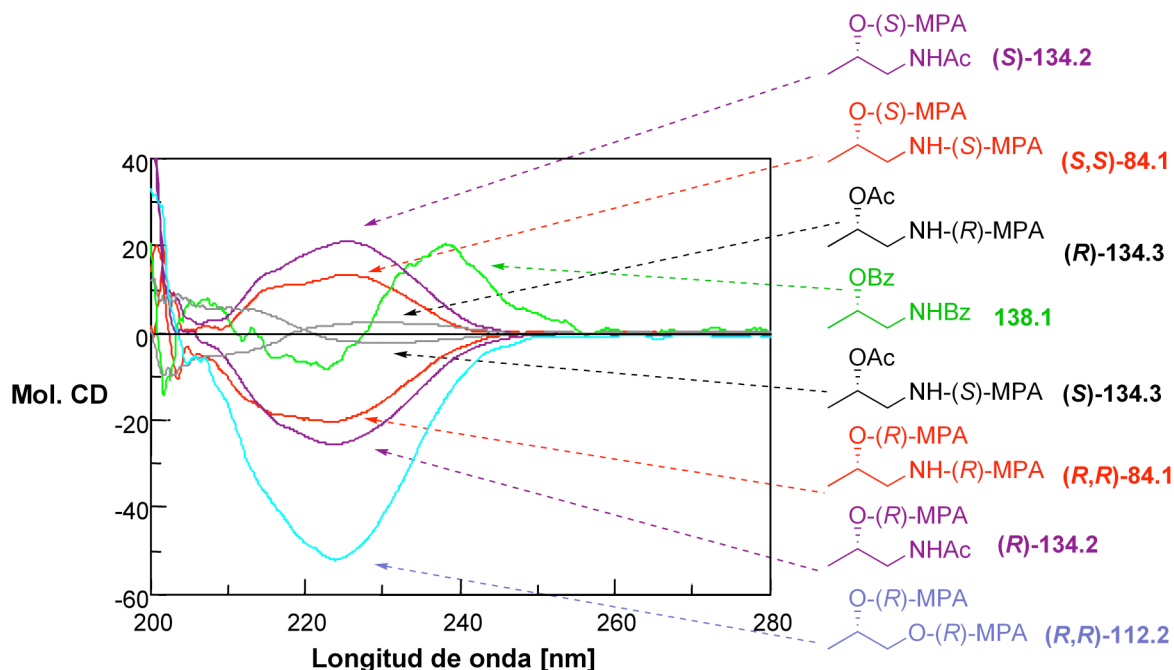
Nuevamente tenemos dos unidades de MPA: una en forma de éster (conformación mayoritaria *sp*) y la otra en forma de amida (conformación mayoritaria *ap*). Dado que ambas conformaciones tienen signos para el efecto Cotton contrarios y más intensos en el caso de la conformación *sp* que en la *ap*, es de esperar que para estos derivados se observe un efecto Cotton global propio de la conformación *sp*: negativo en los derivados del (*R*)-MPA y positivo en el caso de los derivados del (*S*)-MPA.

Efectivamente, cuando se registran los espectros de CD de los *bis*-derivados de (*R*)- y (*S*)-MPA (Figura 138), se comprueba experimentalmente que el signo del CD de los *bis*-derivados de (*R*)-MPA es negativo ( $\Delta\epsilon/\text{cm}^2 \text{ mol}^{-1} = -20.32$ ) y positivo el de los *bis*-derivados de (*S*)-MPA ( $\Delta\epsilon/\text{cm}^2 \text{ mol}^{-1} = 13.40$ ).

Para comprobar que en los *bis*-derivados de MPA de los aminoalcoholes, la unidad correspondiente al éster está en conformación *sp* y la correspondiente a la amida en *ap*, se registra el CD del *bis*-éster de (*R*)-MPA de un 1,2-diol [(*S*)-1,2-propanodiol, **112.2**], en el que ambos MPA están en *sp*. El espectro de CD obtenido presenta un efecto Cotton negativo y de intensidad mucho mayor ( $\Delta\epsilon/\text{cm}^2 \text{ mol}^{-1} = -52.14$ ) que en el caso del *bis*-derivado de (*R*)-MPA derivado del aminoalcohol.

Una segunda comprobación se hace comparando el espectro de CD del éster de MPA del aminoalcohol con la amina protegida (**134.2**) con el de la amida de MPA del aminoalcohol con el hidroxilo protegido (**134.3**) (Figura 138).

En el primero se observa un CD propio de la conformación *sp*: negativo para el (*R*)-MPA ( $\Delta\epsilon/\text{cm}^2 \text{ mol}^{-1} = -25.52$ ) y positivo para el (*S*)-MPA ( $\Delta\epsilon/\text{cm}^2 \text{ mol}^{-1} = 21.13$ ). En el segundo, se observa un CD propio de la conformación *ap*: positivo para la amida de (*R*)-MPA ( $\Delta\epsilon/\text{cm}^2 \text{ mol}^{-1} = 2.46$ ) y negativo para la amida de (*S*)-MPA ( $\Delta\epsilon/\text{cm}^2 \text{ mol}^{-1} = -2.34$ ), de mucha menor intensidad que los de los correspondientes ésteres de MPA (Figura 138). Las sumas de los respectivos espectros de CD dan aproximadamente el valor obtenido experimentalmente para los *bis*-derivados de MPA del (*S*)-1-amino-2-propanol.



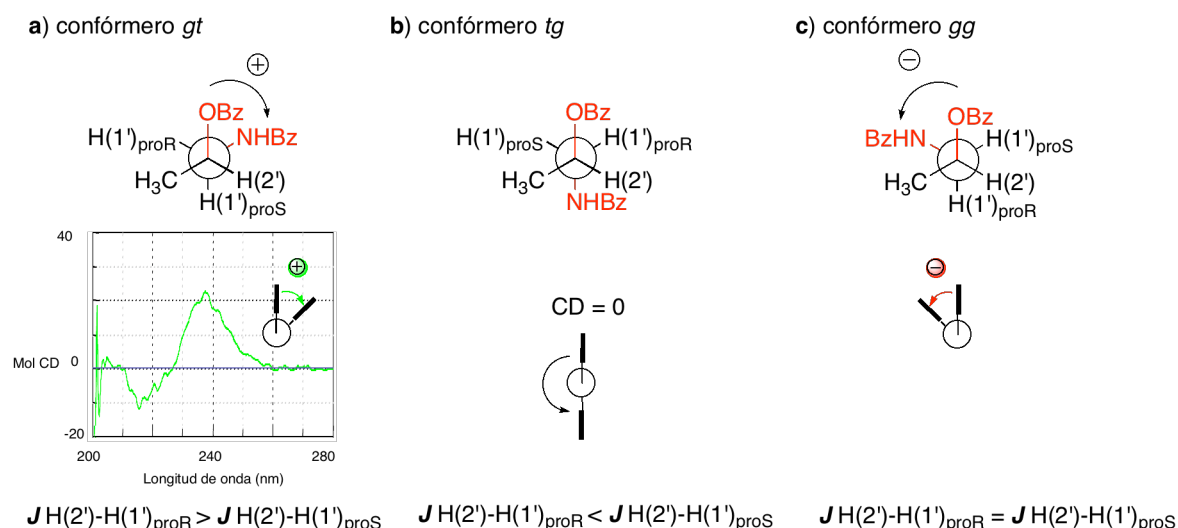
**Figura 138.** Espectros de CD en MeOH para los diferentes derivados de MPA. Datos para concentraciones del orden de  $10^{-5}$  M.

### Preferencia conformacional para los enlaces C(1')-C(2') y C(1')-N

Como ya hemos visto en casos anteriores, cuando se analiza la rotación alrededor del enlace C(1')-C(2') surgen tres posibles conformeros que denominaremos: *gg*, *gt*, y *tg*.

Para determinar cuál de ellos es el conformero predominante se preparó el correspondiente dibenzoato del (*S*)-1-amino-2-propanol (**138.1**, Figura 138)) y se registró su espectro de CD,<sup>79</sup> obteniéndose un primer efecto Cotton a 238 nm ( $\Delta\epsilon/\text{cm}^2 \text{ mol}^{-1} = 20.40$ ) y un segundo efecto Cotton a 226 nm ( $\Delta\epsilon/\text{cm}^2 \text{ mol}^{-1} = -8.41$ , Figura 138 y 139a). Esto indica que el ángulo que deben formar los dos benzoatos en la conformación predominante tiene que ser necesariamente positivo.<sup>79</sup> Por lo tanto, la conformación

predominante<sup>80</sup> es la *gt*, en la que los benzoatos están a 60° (Figura 139). Se descarta así la conformación *gg* en la que los benzoatos se disponen formando un ángulo negativo (primer efecto Cotton negativo y positivo el segundo) y el conformero *tg* en el que ambos benzoatos se disponen a 180° (CD nulo).<sup>79</sup>



**Figura 139.** Características principales de los conformeros *gt*, *gt*, y *gg* (ángulos, CD y constantes de acoplamiento).

En esta conformación (*gt*), las constantes de acoplamiento entre los dos hidrógenos del metileno [H(1')] y el hidrógeno del carbono asimétrico [H(2')] deben ser distintas, ya que estos hidrógenos se encuentran formando ángulos próximos a 180° en un caso y 60° en el otro (Figura 139a).

En este caso, el análisis de las constantes de acoplamiento se hace más difícil que en el de los β-aminoalcoholes quirales en β (véase el capítulo anterior) porque ahora los hidrógenos del metileno se acoplan, además, con el del NH.

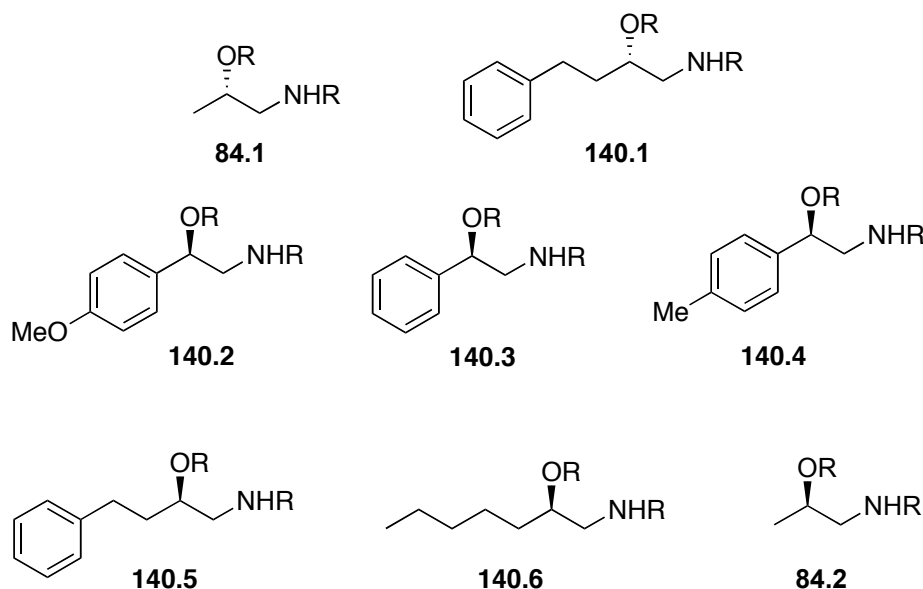
Experimentalmente se comprueba que el hidrógeno metilénico [H(1')] que resuena a campo bajo presenta una colección de *J* de: 14.3, 5.6 y 3.4 Hz, mientras que el que resuena a campo alto presenta unas constantes de acoplamiento de 14.3, 5.7 y 7.9 Hz. El valor de 14.3 Hz se debe al acoplamiento geminal H(1')-H(1'), los valores de 5.6 y 5.7 Hz al acoplamiento vecinal H(1')-NH, quedando así los valores de 3.4 y 7.9 Hz para los acoplamientos H(1')-H(2') de los H(1') de campo bajo y alto, respectivamente.

Los *bis*-derivados de MPA de nuestro compuesto modelo, el (*S*)-1-amino-2-propanol (**84.1**), presentan una colección de constantes de acoplamiento similares a las del



dibenzoato: 14.3, 6.2 y 3.5 Hz para el hidrógeno H(1') que resuena a campo bajo y 14.3, 6.3 y 7.2 Hz para el hidrógeno H(1') que resuena a campo alto. De ello se deduce que la conformación que adopta este enlace debe ser la misma que en el caso del dibenzoato: una conformación *gt*.

Para comprobar que esta conformación es representativa de este tipo de aminoalcoholes, hemos preparado los *bis*-derivados de MPA de una serie de aminoalcoholes de configuraciones conocidas (Figura 140), registrado sus espectros de RMN y calculado las respectivas constantes de acoplamiento. Los resultados se muestran en la Tabla 12 y sugieren que la conformación que adoptan todos estos compuestos en torno al enlace C(1')-C(2') es la misma, la *gt*.



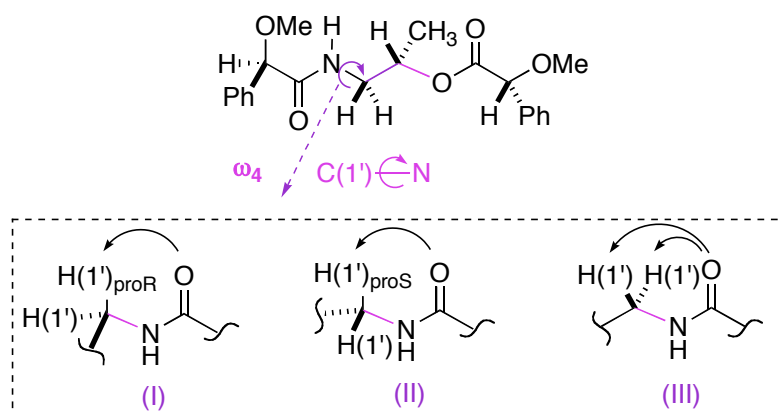
**Figura 140.** Aminoalcoholes utilizados en este estudio.

**Tabla 12.** Valores de las constantes de acoplamiento de los hidrógenos metilénicos para los *bis*-derivados de MPA de los aminoalcoholes estudiados.

Aminoalcohol	Derivado	H(1') <sub>campo bajo</sub> <i>J</i> (Hz)	H(1') <sub>campo alto</sub> <i>J</i> (Hz)
<b>84.1</b>	<i>bis</i> -( <i>R</i> )-MPA	14.3/6.2/3.5	14.3/7.2/6.3
	<i>bis</i> -( <i>S</i> )-MPA	14.2/6.4/3.5	14.2/7.5/6.1
<b>140.1</b>	<i>bis</i> -( <i>R</i> )-MPA	- <sup>a</sup>	- <sup>a</sup>
	<i>bis</i> -( <i>S</i> )-MPA	- <sup>a</sup>	- <sup>a</sup>
<b>140.2</b>	<i>bis</i> -( <i>R</i> )-MPA	14.3/7.0/4.4	14.3/8.9/5.5
	<i>bis</i> -( <i>S</i> )-MPA	14.3/6.3/4.6	14.3/7.8/6.2
<b>140.3</b>	<i>bis</i> -( <i>R</i> )-MPA	14.2/7.0/3.9	14.2/8.7/5.4
	<i>bis</i> -( <i>S</i> )-MPA	14.1/6.4/4.3	14.1/7.8/6.0
<b>140.4</b>	<i>bis</i> -( <i>R</i> )-MPA	14.2/7.0/4.0	14.2/8.8/5.4
	<i>bis</i> -( <i>S</i> )-MPA	14.1/6.5/4.3	14.1/7.8/5.9
<b>140.5</b>	<i>bis</i> -( <i>R</i> )-MPA	- <sup>a</sup>	- <sup>a</sup>
	<i>bis</i> -( <i>S</i> )-MPA	- <sup>a</sup>	- <sup>a</sup>
<b>140.6</b>	<i>bis</i> -( <i>R</i> )-MPA	14.2/6.1/3.4	14.2/7.1/6.5
	<i>bis</i> -( <i>S</i> )-MPA	14.3/5.8/3.5	14.3/7.2/6.5
<b>84.2</b>	<i>bis</i> -( <i>R</i> )-MPA	14.2/6.4/3.5	14.2/7.5/6.1
	<i>bis</i> -( <i>S</i> )-MPA	14.3/6.2/3.5	14.3/7.2/6.3

<sup>a</sup>No se ha podido determinar debido al solapamiento de las señales.

Para examinar la preferencia conformacional de la rotación alrededor del enlace C(1')-N se han llevado a cabo cálculos de estructura, en concreto, cálculos<sup>83</sup> de tipo semiempírico (AM1) y DFT (B3LYP), utilizando como compuestos modelo los *bis*-derivados de MPA del (*S*)-1-amino-2-propanol (**84.1**).



**Figura 141.** Principales conformaciones alrededor del enlace C(1')-N.

Tal y como se indica en la Figura 141, son posibles tres conformaciones en las que la orientación del carbonilo de la MPA amida con respecto a los dos hidrógenos

metilénicos es diferente, desapantallando al H(1')-*pro-R* en la conformación *I*, al *pro-S* en la *II* y afectando por igual a ambos en la *III*.

**Tabla 13.** Valores de energía (B3LYP/AM1, Kcal/mol) y ángulos dihedros para los principales confórmers<sup>a</sup> de los *bis*-derivados de MPA del (*S*)-1-amino-2-propanol (**84.1**).

C(1')-C(2')	<i>Bis-(R)</i> -MPA		
	C(1')-N		
	Conf. (I)	Conf. (II)	Conf. (III)
60° (gt)	0.42/1.37	<b>0.00</b> /0.00	-- <sup>b</sup> /0.00
-60°(gg)	1.11/0.72	1.92/1.28	-- <sup>b</sup> /0.72
180°(tg)	2.51/1.92	1.73/1.81	2.33/1.81
	<i>Bis-(S)</i> -MPA		
60° (gt)	0.14/0.03	0.06/0.00	-- <sup>b</sup> /-- <sup>b</sup>
-60°(gg)	<b>0.00</b> /0.50	0.91/1.26	-- <sup>b</sup> /0.35
180°(tg)	1.96/1.99	0.94/1.47	0.95/2.06

<sup>a</sup>La preferencia para el enlace C $\alpha$ -CO es *sp* para el éster de MPA y *ap* para la amida de MPA. <sup>b</sup> El confórmer *III* se transforma en el *I* durante la minimización.

En la Tabla 13 se recogen los resultados obtenidos de los cálculos (AM1 y B3LYP).

En el caso del *bis*-derivado de (*R*)-MPA se obtiene como confórmer predominante el que mantiene una disposición *sp* y *ap* para los enlaces C $\alpha$ -CO de los MPA que están sobre el alcohol y la amina, respectivamente, lo que concuerda con el obtenido en los experimentos de CD.

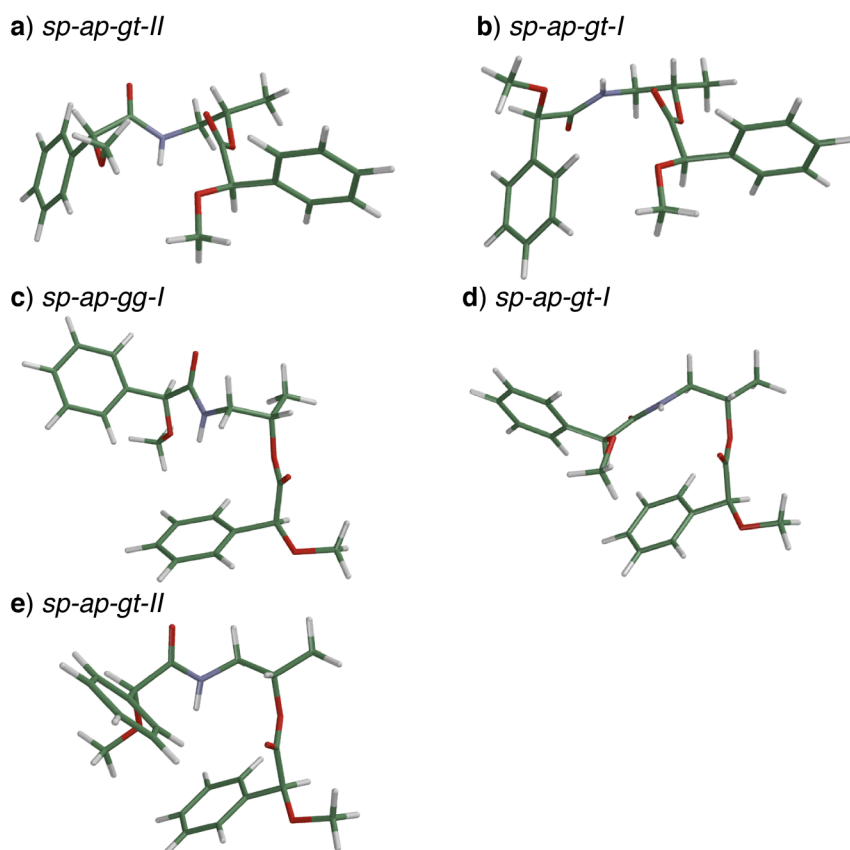
En lo referente al enlace C(1')-C(2'), los cálculos indican una preferencia por la conformación *gt*. Y, por último, en lo referente al enlace C(1')-N, están presentes dos conformaciones: la *II*, la más estable, en la que el carbonilo de la amida de MPA es coplanar al hidrógeno H(1')-*pro-S* (a esta conformación la llamaremos *sp-ap-gt-II*) (Figura 142a), y la conformación *I*, en la que el carbonilo de la amida de MPA es coplanar al hidrógeno H(1')-*pro-R* (a esta conformación la llamaremos *sp-ap-gt-I*) (Figura 142b).

Desde el punto de vista de RMN estos dos confórmers son prácticamente idénticos y sólo se diferencian en la orientación del MPA que está sobre la amina, de tal manera que los grupos apantallados son los mismos en ambos.

En el caso del *bis*-derivado de (*S*)-MPA, se mantienen las mismas preferencias en lo referente a los enlaces C $\alpha$ -CO (coincidiendo con los resultados obtenidos en los espectros de CD experimentales). En lo referente a los enlaces C(1')-C(2') y C(1')-N, coexisten las conformaciones *gt* y *gg*, siendo la más estable la *gg-I* y, ligeramente menos

estables, la *gt-I* y la *gt-II*. A estas conformaciones las llamaremos, respectivamente: *sp-ap-gg-I*, *sp-ap-gt-I* y *sp-ap-gt-II* (Figuras 142c-e).

Al igual que en el caso anterior y desde el punto de vista de RMN, estos tres confómeros son prácticamente idénticos y sólo se diferencian en la orientación del MPA que acila a la amina. De nuevo, los grupos apantallados son los mismos en los tres y diferentes de los apantallados en el *bis*-derivado de (*R*)-MPA.



**Figura 142.** Confómeros más representativos para los *bis*-derivados de (*R*)-MPA (a,b) y (*S*)-MPA (c-e).

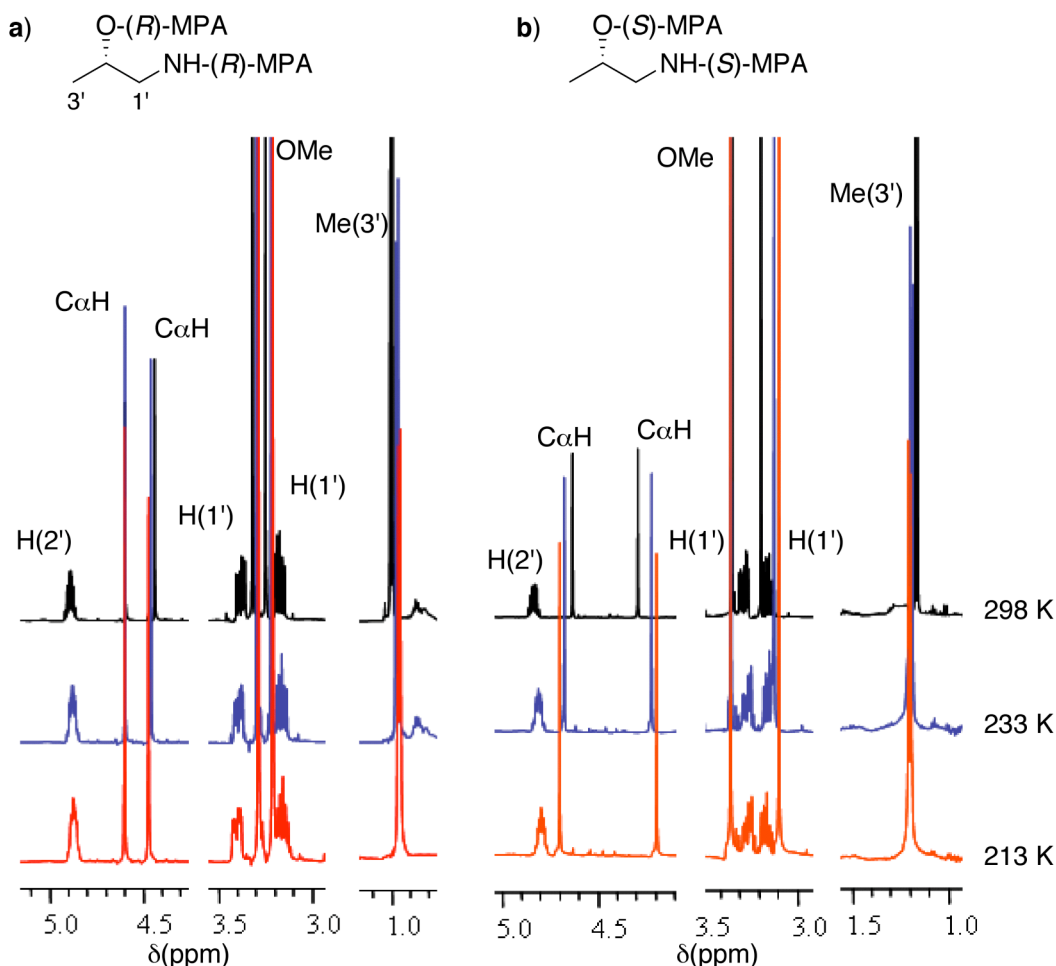
## ESTUDIOS DE RMN

### Evolución de los espectros con la temperatura

El último paso en el estudio conformacional de los *bis*-derivados de MPA del (*S*)-1-amino-2-propanol (**84.1**) consiste en el análisis de la evolución de sus espectros de RMN con la temperatura.

La comparación de los espectros registrados a diferentes temperaturas (desde 298 a 213 K) debería poner de manifiesto cuál es la composición de ese equilibrio

conformacional, permitiendo identificar el conformero mayoritario y sus características apantallantes/desapantallantes, ya que su contribución al promedio del espectro de RMN se verá incrementada al disminuir la temperatura. Además, se deberá poder identificar el conformero minoritario, ya que su contribución irá perdiendo peso a medida que disminuya la temperatura.



**Figura 143.** Evolución con la temperatura de los espectros de RMN de los *bis*-derivados de (*R*)- y (*S*)-MPA del (*S*)-1-amino-2-propanol (**84.1**) (a y b, respectivamente). Disolvente  $\text{CD}_2\text{Cl}_2/\text{CS}_2$  (1:4).

Experimentalmente, cuando se registra el espectro del *bis*-derivado de (*R*)-MPA y el del *bis*-derivado de (*S*)-MPA a diferentes temperaturas (298-213 K, Figuras 143a y 143b) no se aprecian cambios significativos en la mayor parte de las señales del espectro. Esto indica que la distribución de poblaciones en el equilibrio conformacional no se modifica sustancialmente entre esas temperaturas, lo que sugiere que el intercambio entre los posibles conformeros sigue siendo rápido incluso a 213 K.

Únicamente cabe destacar en los espectros del *bis*-derivado de (*R*)-MPA un ligero apantallamiento del Me(3') a medida que la disminuye la temperatura, lo que está de acuerdo con un aumento de la población de los dos conformeros señalados anteriormente: el *sp-ap-gt-II* y el *sp-ap-gt-I*, en los que este metilo está apantallado por el fenilo del MPA éster.

En los espectros del *bis*-derivado de (*S*)-MPA, lo que se observa es un ligero desapantallamiento de esta señal y de la correspondiente al C $\alpha$ (H) del MPA éster, debido a que estos hidrógenos están apantallados en las conformaciones *ap* del MPA éster y *sp* de la amida que disminuyen en población a medida que disminuye la temperatura. Además, se observa un apantallamiento progresivo de la señal del C $\alpha$ (H) y OMe de la MPA amida, debido precisamente a que estas señales están apantalladas en las tres conformaciones más estables (*sp-ap-gg-I*, *sp-ap-gt-I* y *sp-ap-gt-II*) que ven incrementadas sus poblaciones a medida que disminuye la temperatura.

Estos desplazamientos de las señales a medida que disminuye la temperatura refleja, en todos los casos, el aumento de población de las conformaciones que se han señalado anteriormente como más estables.

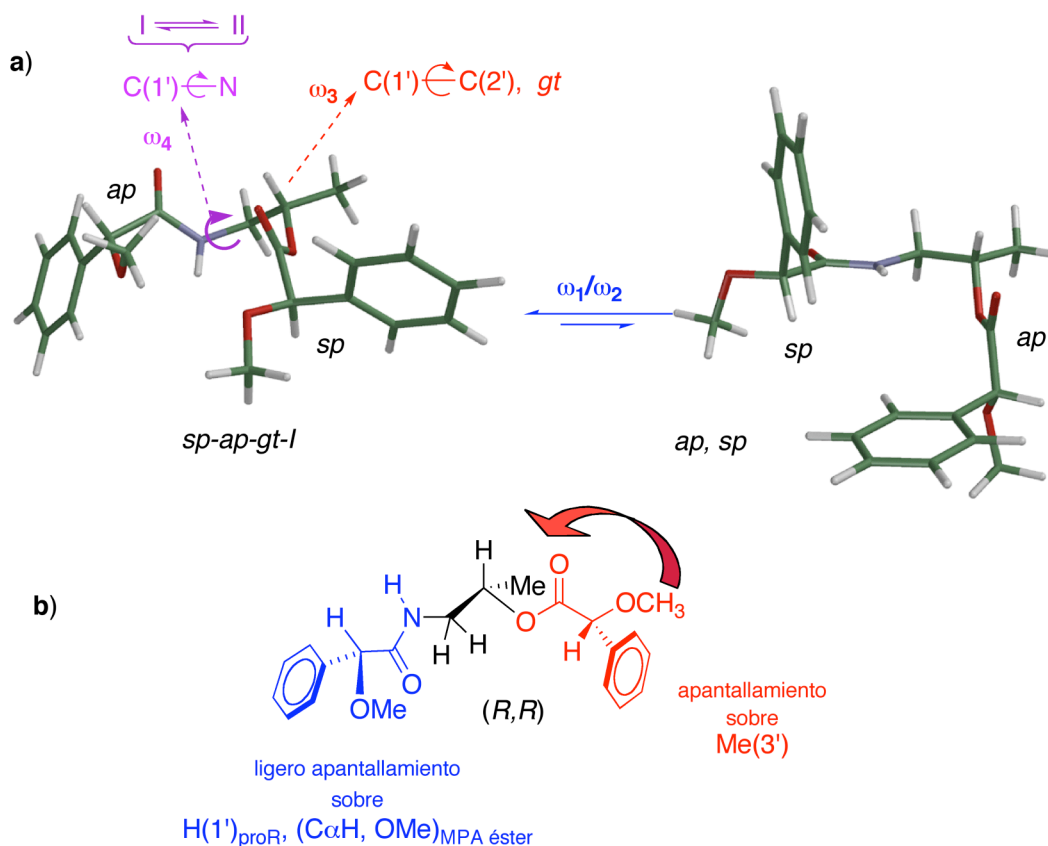
### **Conformación y efectos apantallantes de los *bis*-derivados de MPA de $\beta$ -aminoalcoholes quirales en $\alpha$**

Reuniendo todos los datos anteriores, estamos en disposición de proponer un equilibrio conformacional para los *bis*-derivados de MPA de los  $\beta$ -aminoalcoholes quirales en posición  $\alpha$ .

En el caso de los *bis*-derivados de (*R*)-MPA, el principal proceso conformacional atañe a la rotación alrededor del enlace C $\alpha$ -CO correspondiente a los dos fragmentos de MPA. El conformero principal es aquel en el que el MPA que esterifica al alcohol se dispone en conformación *sp* (MeO y carbonilo en el mismo plano y en una disposición *sinperiplanar*) y el MPA que acila a la amina se dispone en conformación *ap* (MeO y carbonilo en el mismo plano y en una disposición *antiperiplanar*). A este conformero lo llamaremos *sp-ap*. El siguiente conformero, en términos de energía, es aquel en el que estos dos fragmentos de MPA se encuentran en *ap* (MPA que esterifica al alcohol primario) y *sp* (MPA que acila a la amina). A este lo denominaremos *ap-sp* (Figura 144a).

En el conformero principal *sp-ap*, el enlace C(1')-C(2') se dispone en conformación *gt*. En cuanto al enlace C(1')-N, se produce un equilibrio entre las conformaciones *I* y *II*, obteniéndose de esta manera dos conformaciones que están en equilibrio: la *sp-ap-gt-I*, ligeramente más estable y poblada, y la *sp-ap-gt-II*.

Estas dos conformaciones son prácticamente equivalentes desde el punto de vista de RMN. En cualquiera de las dos, el fenilo del MPA que esterifica al alcohol apantalla selectivamente al Me(3'), mientras que el fenilo del MPA que acila a la amina apantalla ligeramente al C $\alpha$ (H) y OMe del MPA que esterifica al alcohol en la conformación *sp-ap-gt-I* y al hidrógeno metilénico H(1')-*pro-R*, en la *sp-ap-gt-II* (Figuras 142a-b y 144b).



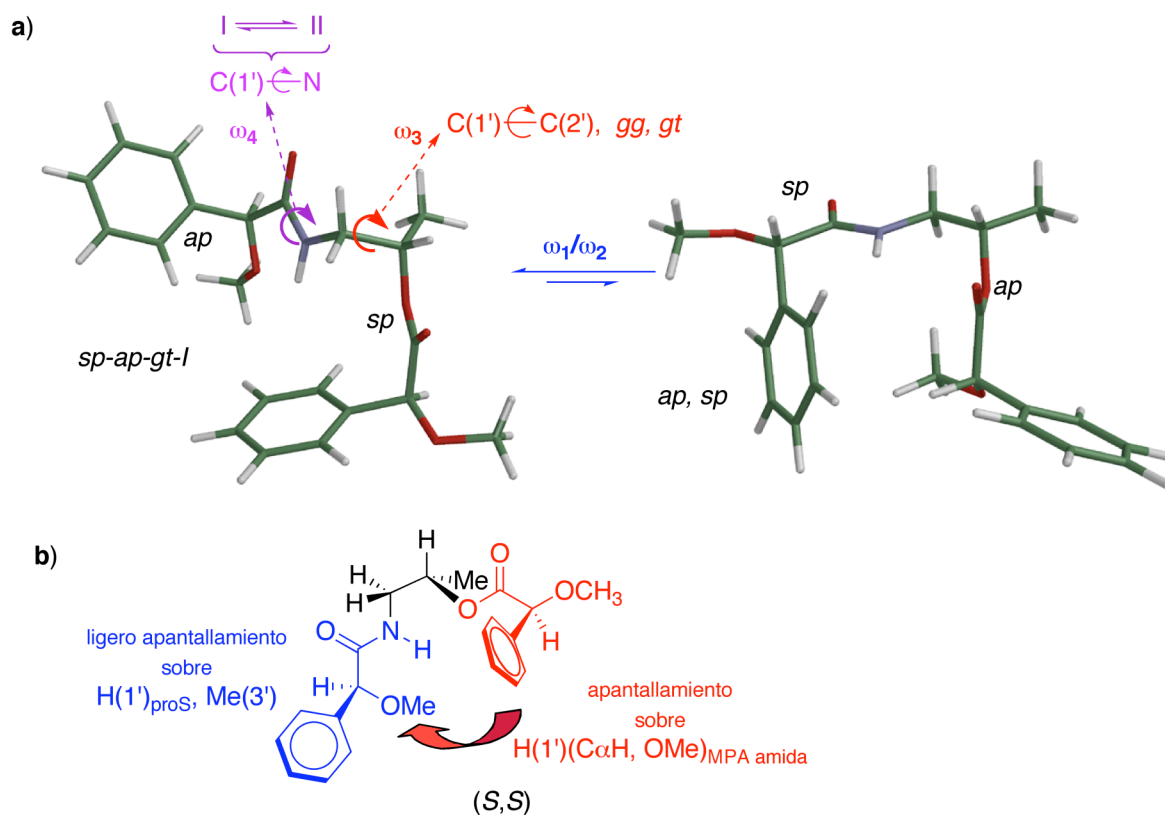
**Figura 144.** Principales conformeros y apantallamientos para el *bis*-derivado de (*R*)-MPA del (*S*)-1-amino-2-propanol (**84.1**).

En el caso de los *bis*-derivado de (*S*)-MPA, y al igual que en el caso anterior, el principal proceso conformacional atañe a la rotación alrededor del enlace C $\alpha$ -CO correspondiente a los dos fragmentos de MPA, siendo el conformero principal el *sp-ap*, y el siguiente conformero el *ap-sp* (Figura 145a).

En el conformero principal *sp-ap* se da una mayor flexibilidad conformacional que en el caso de los *bis*-derivados de (*R*)-MPA. Así, en lo referente a la rotación alrededor del

enlace C(1')-C(2') se produce un equilibrio entre las conformaciones *gg* y *gt*. En la primera, la preferencia para el enlace C(1')-N es la conformación *I* (conformero *sp-ap-gg-I*). En la segunda, la conformación *gt*, se produce nuevamente un equilibrio entre las conformaciones *I* y *II* alrededor del enlace C(1')-N (conformeros *sp-ap-gt-I* y *sp-ap-gt-II*).

De nuevo, en cualquiera de las tres conformaciones, el fenilo del MPA que esterifica al alcohol apantalla selectivamente al mismo grupo de hidrógenos: el C $\alpha$ (H) y OMe de la MPA que acila a la amina y a los hidrógenos metilénicos H(1')-*pro-R* y *pro-S* (Figuras 142c-e y 145b). Mientras que el fenilo del MPA que acila a la amina apantalla ligeramente, en el conformero *sp-ap-gg-I* y en el *sp-ap-gt-I*, al hidrógeno metilénico H(1')-*proS*, y en la conformación *sp-ap-gt-II* al Me(3') (Figuras 142c-e y 145b).



**Figura 145.** Principales conformeros y apantallamientos para el *bis*-derivado de (*S*)-MPA del (*S*)-1-amino-2-propanol.

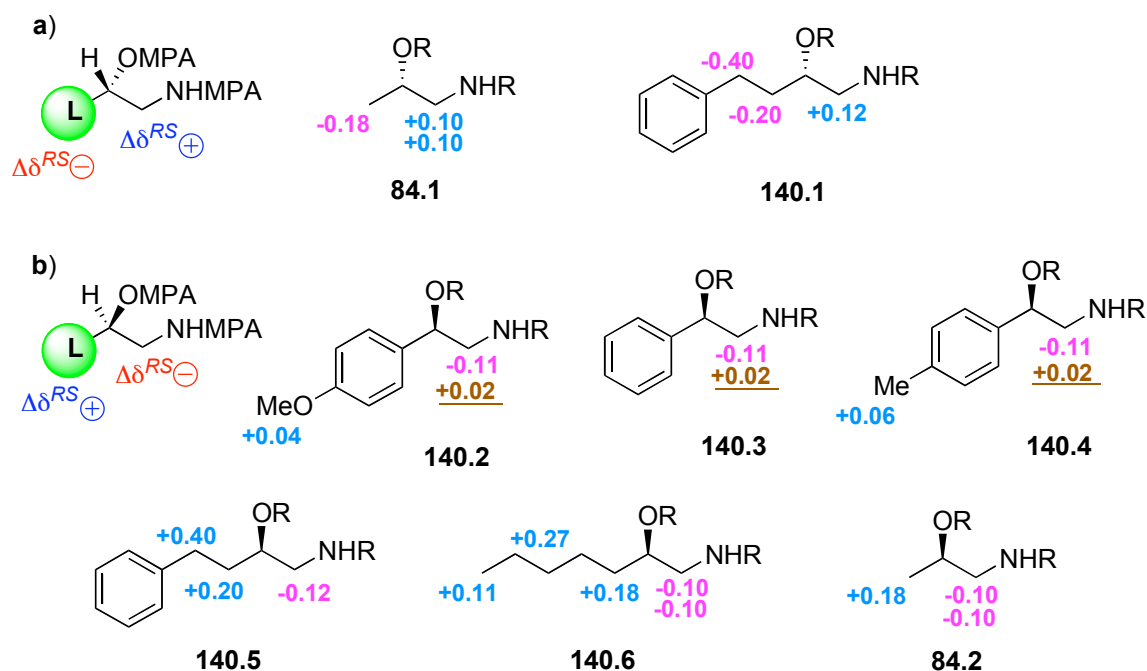
Como resultado de este equilibrio conformacional, las señales correspondientes al Me(3') y el C $\alpha$ (H) y OMe del MPA que esterifica al alcohol están más apantallados en el derivado de *bis*-(*R*)-MPA que en el derivado del *bis*-(*S*)-MPA, mientras que las señales correspondientes a los hidrógenos metilénicos, H(1') y al C $\alpha$ (H) y OMe del MPA que acila a la amina están más apantallados en el derivado de *bis*-(*S*)-MPA que en el del *bis*-(*R*)-MPA.



Por lo tanto, al calcular los valores de  $\Delta\delta^{RS}$  de los hidrógenos del (*S*)-1-amino-2-propanol se obtendrán valores negativos para el Me(3') [-0.18 ppm] y positivos para los hidrógenos metilénicos H(1') [+0.10 ppm].

La misma tendencia se observa en todos los  $\beta$ -aminoalcoholes quirales en  $\alpha$  estudiados en este trabajo y cuyos resultados se muestran en la Figura 146.

Así, todos aquellos aminoalcoholes con la configuración que se muestra en la Figura 146a presentan valores negativos de  $\Delta\delta^{RS}$  para los hidrógenos del sustituyente L y positivos para los hidrógenos metilénicos, mientras que los aminoalcoholes con la configuración contraria (Figura 146b) presentan signos contrarios de  $\Delta\delta^{RS}$ : valores positivos para los hidrógenos del sustituyente L y negativos para los hidrógenos metilénicos.



**Figura 146.** Valores y signos de  $\Delta\delta^{RS}$  (ppm) para los *bis*-derivados de MPA de los  $\beta$ -aminoalcoholes quirales en  $\alpha$  estudiados.

Como se puede comprobar en los datos de la Figura 146b, uno de los dos hidrógenos metilénicos de los compuestos **140.2-140.4** presenta un valor de  $\Delta\delta^{RS}$  grande y con el signo esperado, mientras que el otro lo presenta muy pequeño en cuanto a magnitud (casi cero) y de signo contrario al esperado. Se trata de un resultado que ya se ha observado con anterioridad en los *bis*-ésteres de MPA de 1,2-dioles quirales en  $\beta$ .<sup>37</sup> En aquel caso la aparente anomalía se debía al efecto anisotrópico del carbonilo que se sumaba a los efectos producidos por los fenilos de ambos MPA. Ahora, este hecho se debe a la presencia de un

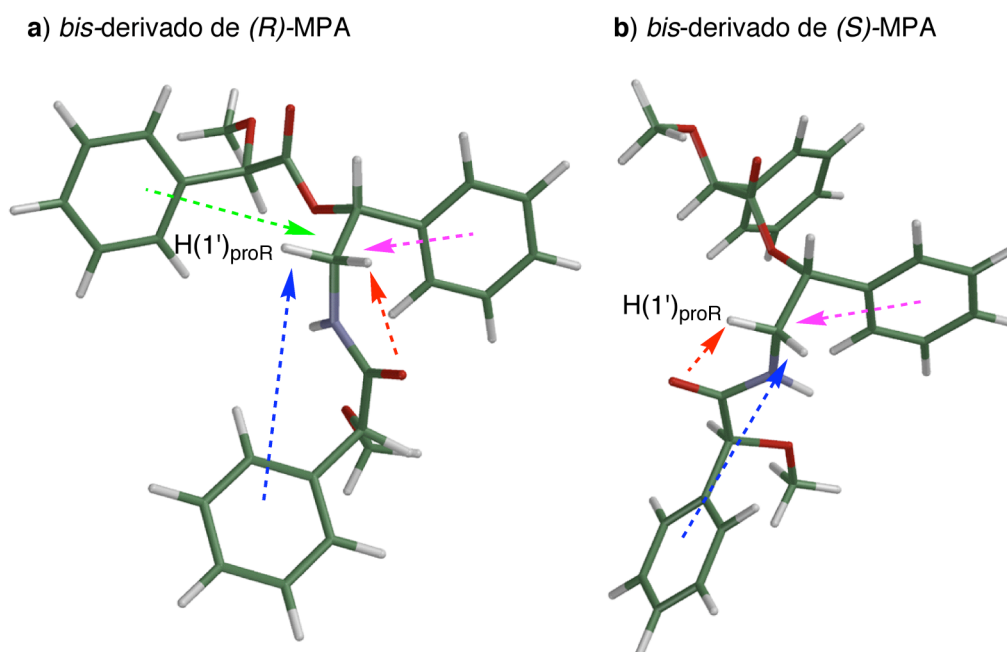
anillo aromático adicional en el carbono asimétrico, que provoca una mayor restricción en la rotación alrededor del enlace C(1')-N.

En el *bis*-derivado de (*R*)-MPA (Figura 147a), la preferencia conformacional se decanta por la conformación *sp-ap-gt-II*, en la que el carbonilo del MPA que acila a la amina se sitúa coplanar al H(1')-*pro-S*.

El H(1')-*pro-R* se ve apantallado por los fenilos de ambos MPA, resultando doblemente apantallado, mientras que el H(1')-*pro-S* está apantallado por el fenilo del MPA que esterifica al alcohol y desapantallado por el carbonilo del MPA que acila a la amina. El efecto neto que experimente este hidrógeno dependerá del balance de poblaciones y la intensidad de cada efecto apantallante/desapantallante.

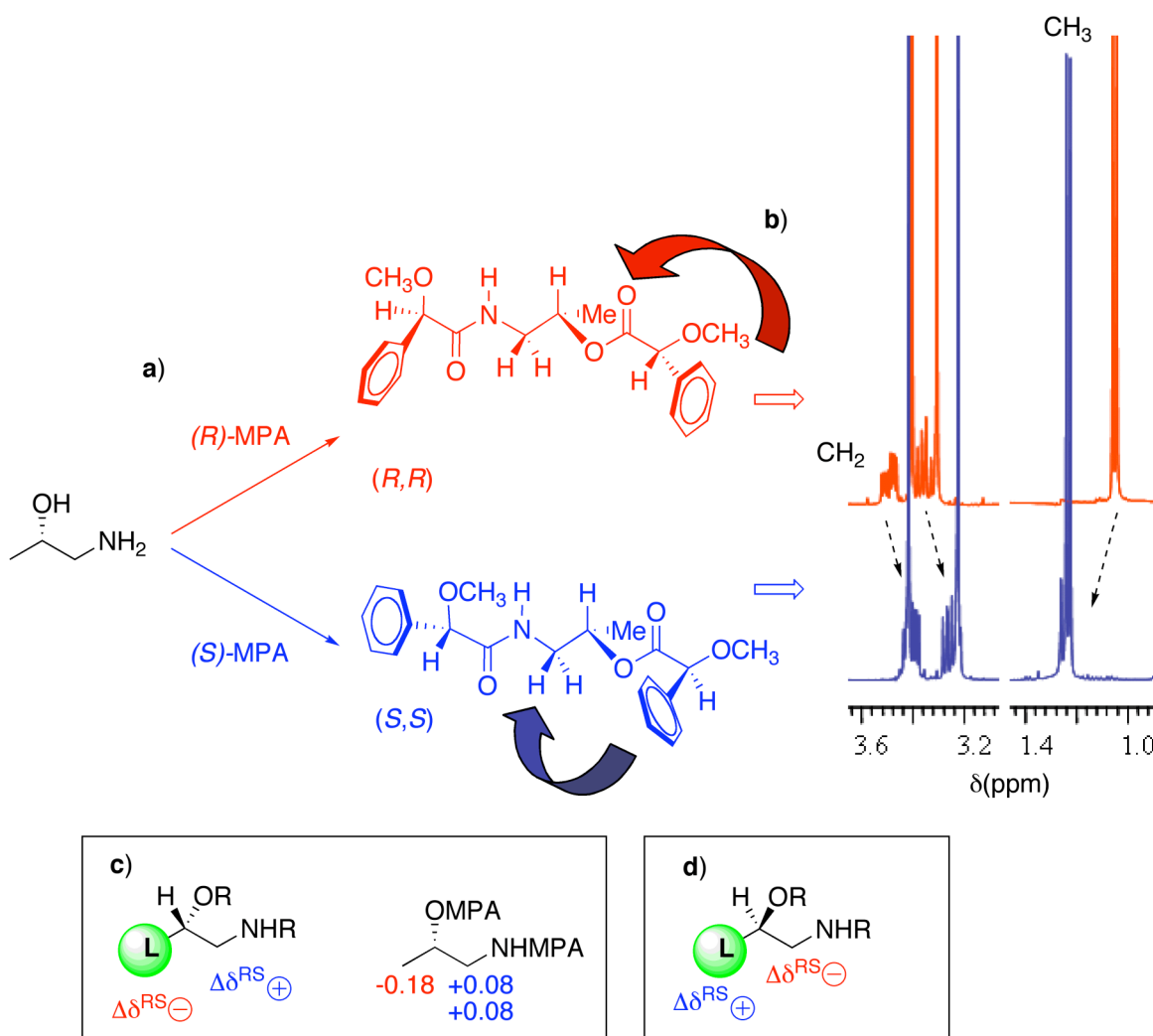
En el *bis*-derivado de (*S*)-MPA (Figura 147b) la conformación tiende a ser la *sp-ap-gt-I*, con el carbonilo del MPA que acila a la amina coplanar al H(1')-*pro-R*, desapantallándolo, y el fenilo de este MPA apantallando al H(1')-*pro-S*.

El resultado es que uno de los hidrógenos [H(1')-*pro-R*] está doblemente apantallado en el *bis*-derivado de (*R*)-MPA y desapantallado (carbonilo) en el *bis*-(*S*), por tanto, su  $\Delta\delta^{RS}$  será negativo y grande. Mientras que el otro [H(1')-*pro-S*] al estar apantallado y desapantallado en el *bis*-derivado de (*R*)-MPA y apantallado en el *bis*-(*S*), presentará un valor de  $\Delta\delta^{RS}$  muy pequeño y de signo prácticamente imposible de predecir.



**Figura 147.** a) Efectos apantallantes/desapantallantes para el *bis*-derivado de (*R*)-MPA del (*R*)-2-amino-1-feniletanol (**140.3**). b) *Idem* para el *bis*-derivado de (*S*)-MPA.

## DETERMINACIÓN DE LA CONFIGURACIÓN ABSOLUTA DE $\beta$ -AMINOALCOHOLES QUIRALES EN $\alpha$ POR DERIVATIZACIÓN DOBLE



**Figura 148.** Pasos a seguir para determinar la configuración absoluta de un  $\beta$ -aminoalcohol quiral en  $\alpha$  (a,b). Distribuciones de signos de  $\Delta\delta^{RS}$  características para cada configuración (c,d).

De acuerdo con todo lo expuesto anteriormente, los pasos a seguir para determinar la configuración de un  $\beta$ -aminoalcohol quiral en posición  $\alpha$  son:

- Preparación de los correspondientes *bis*-derivados de MPA (Figura 148a).
- Registro y comparación de sus espectros de RMN (Figura 148b).
- Cálculo de los valores de  $\Delta\delta^{RS}$  para los sustituyentes del carbono asimétrico: grupo L (en este ejemplo, Me) e hidrógenos metilénicos. Por supuesto, ambos sustituyentes deben poseer signos de  $\Delta\delta^{RS}$  opuestos.

En el caso de que el grupo L presente un valor de  $\Delta\delta^{RS}$  negativo y los dos hidrógenos metilénicos lo presenten positivo, la configuración del aminoalcohol es la que se muestra en la Figura 148c. Esto es debido a que en esta configuración el sustituyente L está más apantallado en el derivado de *bis*-(*R*)- que en el de *bis*-(*S*)-MPA, mientras que los hidrógenos metilénicos se ven más apantallados en el derivado de *bis*-(*S*)- que en el de *bis*-(*R*)-MPA.

En el caso de obtener una distribución de signos contraria a la anterior (signo positivo de  $\Delta\delta^{RS}$  para el sustituyente L y negativo para los hidrógenos del metileno), la configuración del aminoalcohol será la que se indica en la Figura 148d. Para esta configuración el grupo L está más apantallado en el derivado de *bis*-(*S*)-MPA, mientras que los hidrógenos metilénicos lo están más en el derivado del *bis*-(*R*)-MPA.

En el caso de que el grupo L sea un fenilo, tal y como se ha visto anteriormente, es posible que uno de los dos hidrógenos del metileno presente un  $\Delta\delta^{RS}$  muy pequeño, casi nulo, y de signo contrario al esperado, por las razones que ya hemos explicado anteriormente. La asignación en este caso debe hacerse sin tener en cuenta este dato.

### Utilización de las señales de los metoxilos e hidrógenos C $\alpha$ H de los MPA para determinar la configuración de los $\beta$ -aminoalcoholes quirales en posición $\alpha$

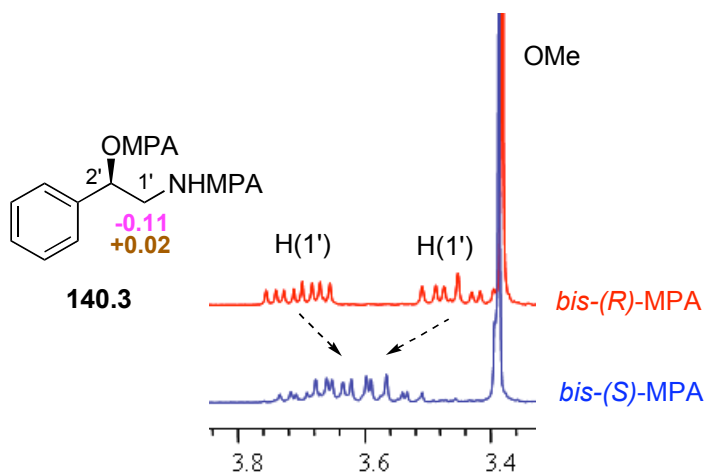


Figura 149.

Hay casos especiales, como el de la Figura 149 (140.3), en el que el sustrato presenta un fenilo como sustituyente L.

En este caso, sus señales se solapan con las de los otros dos fenilos del MPA y, por lo tanto, resultan inútiles para determinar la configuración. Se da, además, la circunstancia de que los hidrógenos del metileno presentan signos contrarios ( $-0.11$  y  $+0.02$  ppm), uno de ellos muy pequeño en cuanto a magnitud y de signo contrario al esperado. Se trata de un hecho experimental que ya se ha explicado anteriormente.

Este es, por lo tanto, un ejemplo del caso más dramático a la hora de determinar la configuración, ya que sólo se dispone de un dato experimental para hacerlo. Ello puede provocar dudas a la hora de asignar la configuración absoluta de compuestos de este tipo. En casos como este y, en general, en cualquier caso, pueden utilizarse, además, como señales de diagnóstico las correspondientes al  $C\alpha H$  y OMe de ambos MPA, tal y como hemos descrito en la sección anterior, y así aumentar el número de datos a analizar, lo que permite asignar la configuración absoluta con más garantías como veremos a continuación.

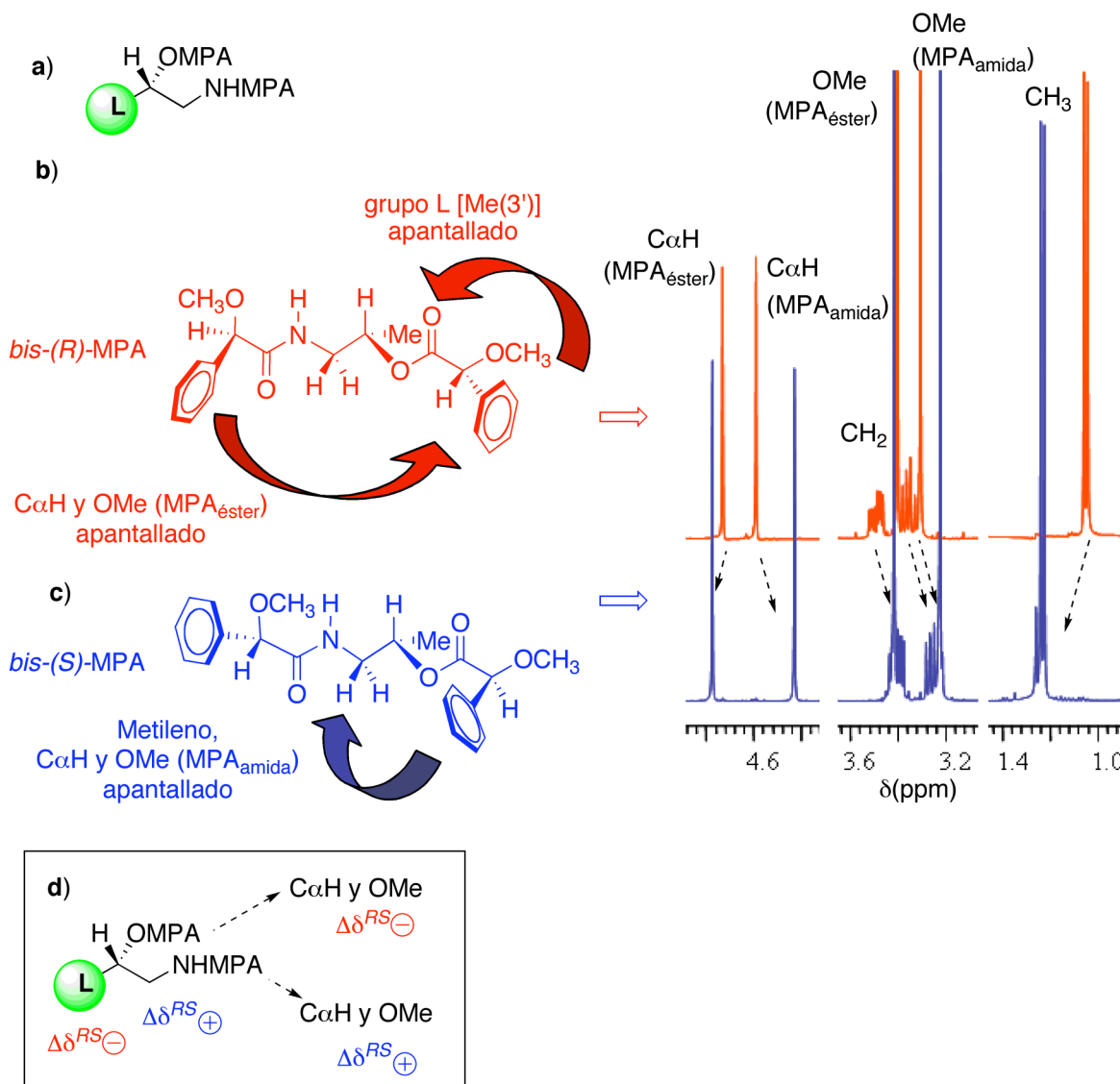
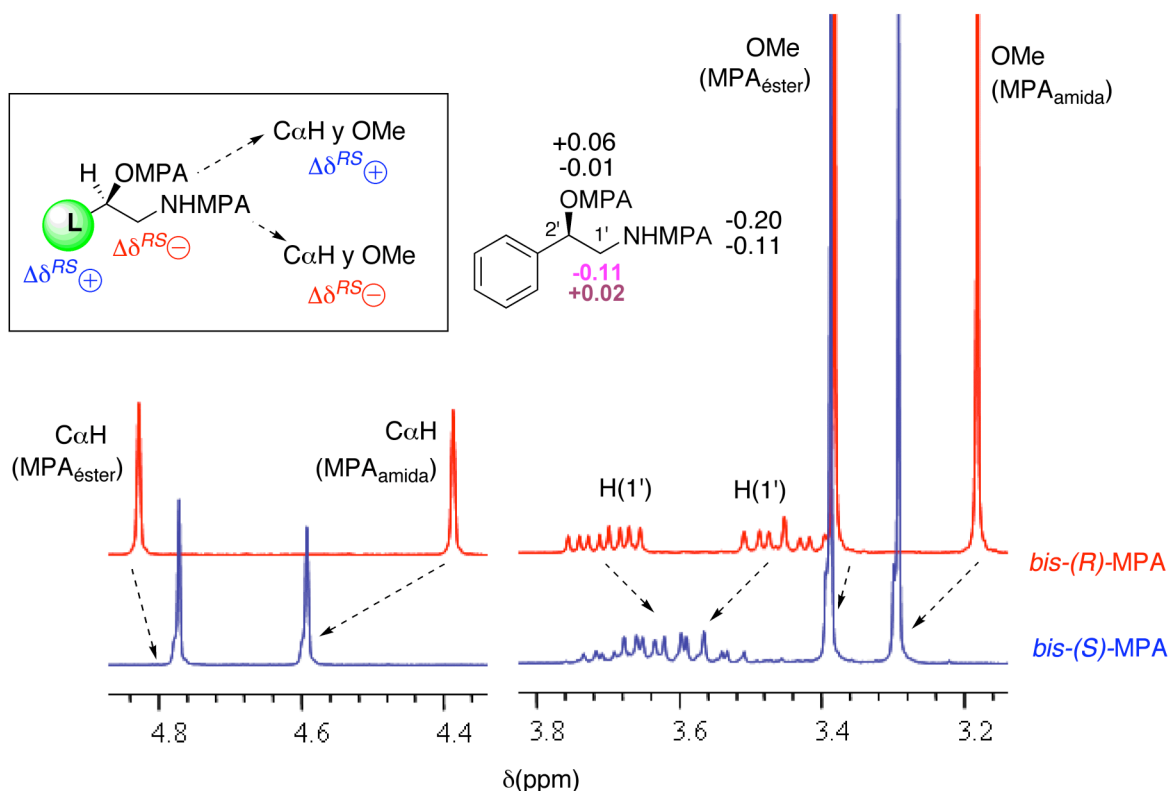


Figura 150.

Así, por ejemplo, para los *bis*-derivados de (*R*)-MPA de un aminoalcohol con la configuración que se indica en la Figura 150a, además de verse apantallado el sustituyente L [Me(3') en el ejemplo], también se produce un apantallamiento muy débil sobre el C $\alpha$ H y OMe del MPA que esterifica al alcohol debido al fenilo del MPA que acila a la amina (Figura 150b).

Hay que destacar que los efectos apantallantes/desapantallantes transmitidos por el fenilo de este MPA son muy débiles debido a dos razones: a) la conformación que adopta el MPA es *ap* (metoxilo y carbonilo coplanares y en disposición *antiperiplanar*), por lo que el fenilo no se encuentra en la mejor disposición para transmitir de forma eficaz sus efectos anisotrópicos, y b) la flexibilidad conformacional de los enlaces C(1')-C(2') y C(1')-N, que contribuyen a que ese efecto apantallante/desapantallante disminuya en intensidad. De ahí que, en algunos casos, estos hidrógenos (C $\alpha$ H y OMe del MPA éster) se vean más influenciados por otros factores, y lo que se observe no sea precisamente el efecto apantallante del MPA que acila a la amina, provocando valores de  $\Delta\delta^{RS}$  no esperados, en cuanto a signo y magnitud, y carentes de utilidad a la hora de asignar la configuración.

Como se ha visto, en el *bis*-derivado de (*S*)-MPA el fenilo del MPA situado sobre el alcohol secundario apantalla efectivamente a los hidrógenos del metileno [H(1')] y además al C $\alpha$ H y OMe del MPA situado sobre la amina primaria (Figura 150c). En este caso (el de un éster de MPA de un alcohol secundario en conformación *sp*) el fenilo adopta la disposición más adecuada para transmitir de forma eficaz sus efectos apantallantes/desapantallantes.

**Figura 151.**

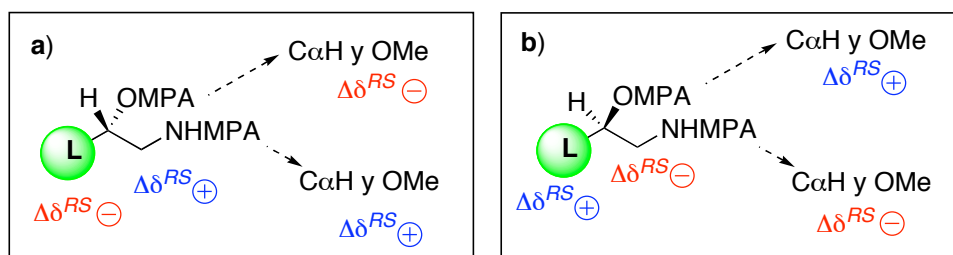
Por lo tanto, el CαH y OMe de la MPA amida estarán más apantallados en el *bis*-derivado de (*S*)-MPA que en el *bis*-(*R*)-MPA, lo que proporcionará un  $\Delta\delta^{RS}$  positivo (+0.16 y +0.08 ppm, respectivamente; Figura 150d), mientras que el CαH y OMe del MPA éster estarán "ligeramente" más apantallados en el derivado de *bis*-(*R*)-MPA que en el *bis*-(*S*)-MPA, lo que proporciona un  $\Delta\delta^{RS}$  negativo o próximo a cero (-0.04 y -0.02 ppm respectivamente; Figura 150d).

Si se aplica el mismo razonamiento al aminoalcohol de configuración contraria, como la indicada en la Figura 151, las tendencias en los apantallamientos y los signos de  $\Delta\delta^{RS}$  serán también los contrarios (Figura 151).

Se ha podido comprobar en todos los aminoalcoholes utilizados a lo largo de este estudio, que se mantiene la misma tendencia en los signos de  $\Delta\delta^{RS}$  para estas señales. Se concluye, entonces, que las señales correspondientes al CαH y OMe de los dos MPA presentes en estos derivados pueden utilizarse para asignar la configuración absoluta de estos aminoalcoholes.

Estas señales se pueden utilizar de dos formas: a) analizándolas conjuntamente con las señales de los hidrógenos del sustrato (en este caso, las distribuciones de signos que se

obtienen para cada configuración son las que se muestran en la Figura 152), o b) pueden utilizarse independientemente de las señales del sustrato.



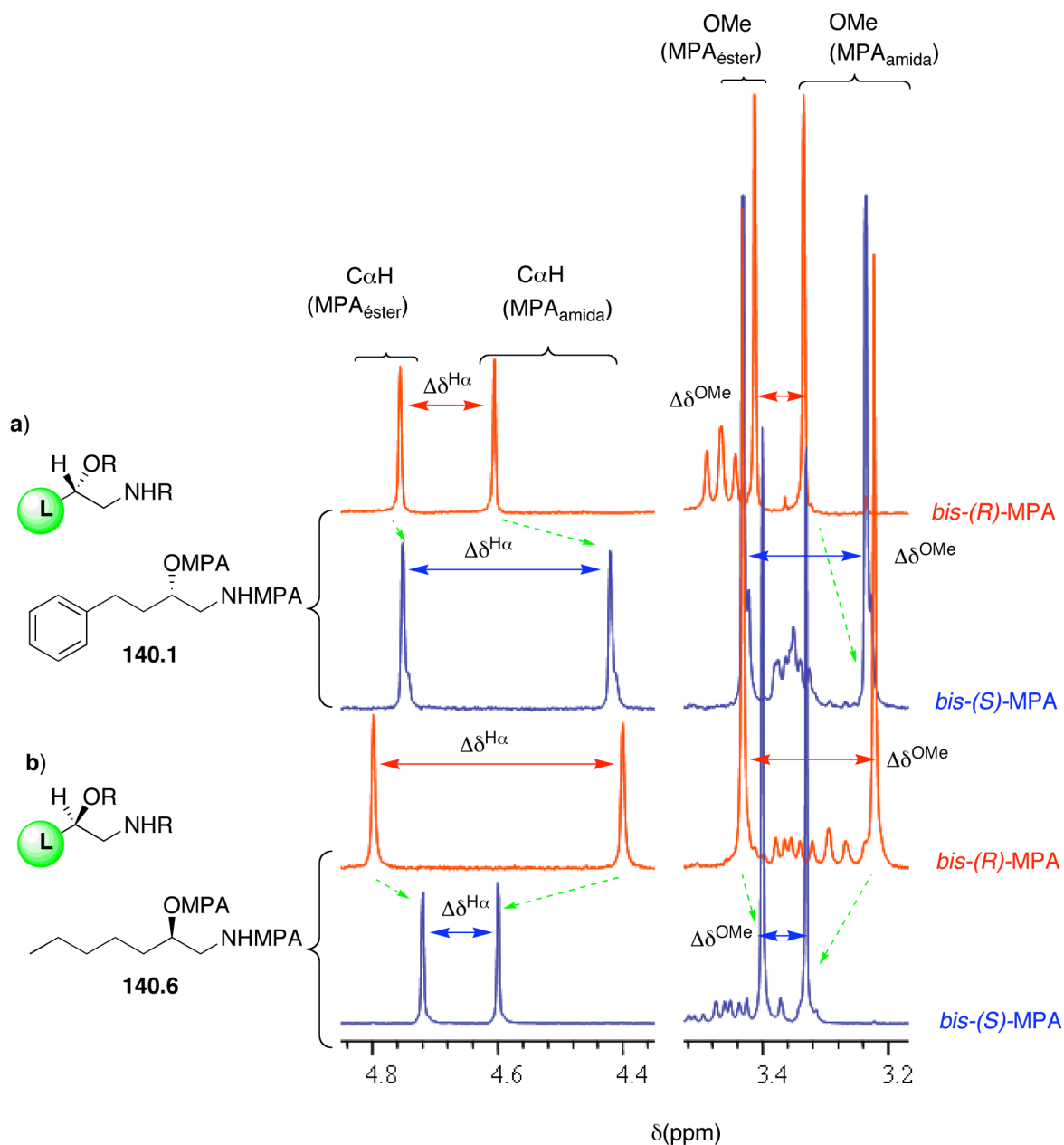
**Figura 152.** Distribuciones de signos de  $\Delta\delta^{RS}$  características para cada configuración de los aminoalcoholes.

Si se utilizan independientemente de las señales del sustrato, simplemente se comparan los signos de los valores de  $\Delta\delta^{RS}$  con los de la Figura 152. Es necesario tener en cuenta que, tanto en este caso como en el anterior, es posible que el signo de  $\Delta\delta^{RS}$  de alguna de las señales correspondientes al OMe o al CαH del MPA que esterifica al alcohol no se ajuste a la predicción. Esto, tal como ya se discutió anteriormente, no supone ningún problema a la hora de asignar la configuración.

Existe otra forma de utilizar estos datos y en la que no surge este hecho: se trata de calcular las diferencias de desplazamiento químico entre las dos señales correspondientes a los hidrógenos CαH ( $\Delta\delta^{H\alpha}$ ) y a los OMe ( $\Delta\delta^{OMe}$ ) en el *bis*-derivado de (*R*)-MPA y comparar los datos con los que se obtienen de la misma manera en el *bis*-(*S*)-MPA.

De este modo, para un aminoalcohol con la configuración que se muestra en la Figura 153a, el  $\Delta\delta^{H\alpha}$  en el caso del *bis*-derivado de (*R*)-MPA es menor que en el caso del *bis*-(*S*)-MPA (0.15 y 0.33 ppm, respectivamente). Mientras que para un aminoalcohol con la quiralidad contraria (Figura 153b), la tendencia es la opuesta: el  $\Delta\delta^{H\alpha}$  en el *bis*-derivado de (*R*)-MPA es mayor que en el derivado de *bis*-(*S*)-MPA (0.40 y 0.12 ppm, respectivamente).



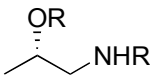
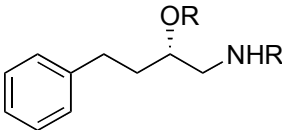
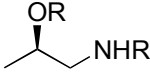
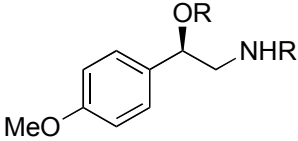
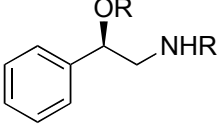
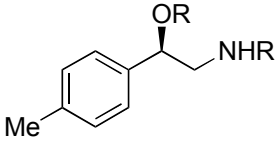
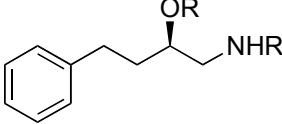
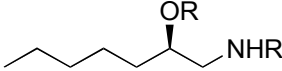
**Figura 153.**

Con las señales del OMe se opera de la misma manera y se obtienen las mismas tendencias:

a) Para el aminoalcohol con la configuración como la que se muestra en la Figura 153a, el  $\Delta\delta^{OMe}$  en el caso del *bis*-derivado de (*R*)-MPA es menor que en el del *bis*-(*S*)-MPA (0.08 y 0.19 ppm, respectivamente).

b) Para un aminoalcohol con la configuración contraria (Figura 153b), el  $\Delta\delta^{OMe}$  en el *bis*-derivado de (*R*)-MPA es mayor que en el del *bis*-(*S*)-MPA (0.21 y 0.07 ppm, respectivamente).

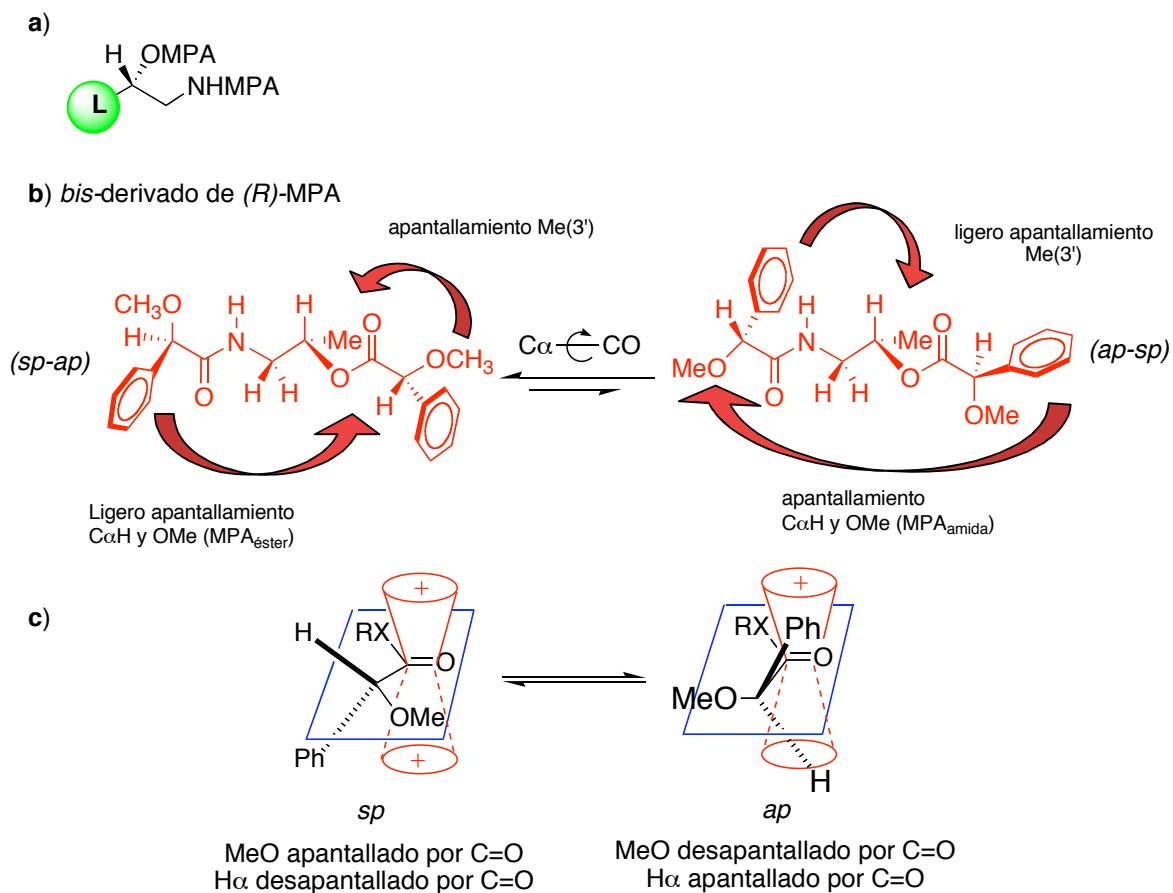
**Tabla 14.** Diferencias de los desplazamientos químicos ( $\Delta\delta^{RS}$ ,  $\Delta\delta^{OMe}$ ,  $\Delta\delta^{H\alpha}$ , ppm) de los OMe y C $\alpha$ H de los *bis*-derivados de MPA de los  $\beta$ -aminoalcoholes quirales en  $\alpha$ .

	$\Delta\delta^{RS}$ (ppm)				$\Delta\delta$ (ppm)		
	OMe (éster)	OMe (amida)	C $\alpha$ H (éster)	C $\alpha$ H (amida)	MPA	OMe	C $\alpha$ H
	-0.02	+0.08	-0.04	+0.16	<i>Bis</i> -( <i>R</i> )-	0.10	0.14
					<i>Bis</i> -( <i>S</i> )-	0.20	0.34
	-0.02	+0.09	0.00	+0.18	<i>Bis</i> -( <i>R</i> )-	0.08	0.15
					<i>Bis</i> -( <i>S</i> )-	0.20	0.33
	+0.02	-0.08	+0.04	-0.16	<i>Bis</i> -( <i>R</i> )-	0.20	0.34
					<i>Bis</i> -( <i>S</i> )-	0.10	0.14
	-0.01	-0.11	+0.04	-0.20	<i>Bis</i> -( <i>R</i> )-	0.19	0.41
					<i>Bis</i> -( <i>S</i> )-	0.09	0.17
	-0.01	-0.11	+0.06	-0.20	<i>Bis</i> -( <i>R</i> )-	0.20	0.44
					<i>Bis</i> -( <i>S</i> )-	0.10	0.18
	-0.01	-0.10	+0.05	-0.20	<i>Bis</i> -( <i>R</i> )-	0.19	0.43
					<i>Bis</i> -( <i>S</i> )-	0.10	0.18
	+0.02	-0.09	0.00	-0.18	<i>Bis</i> -( <i>R</i> )-	0.20	0.33
					<i>Bis</i> -( <i>S</i> )-	0.08	0.15
	+0.03	-0.11	+0.08	-0.20	<i>Bis</i> -( <i>R</i> )-	0.21	0.40
					<i>Bis</i> -( <i>S</i> )-	0.07	0.12

Experimentalmente se ha comprobado que todos los aminoalcoholes utilizados en este trabajo presentan estas tendencias en los desplazamientos químicos de los OMe y de los C $\alpha$ H de ambos MPA y son lo suficientemente diferentes en cuanto a magnitud, como para permitir utilizar este método para determinar la configuración absoluta de este tipo de aminoalcoholes con total garantía. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 14.

## DETERMINACIÓN DE LA CONFIGURACIÓN ABSOLUTA DE β-AMINOALCOHOLES QUIRALES EN α POR DERIVATIZACIÓN SIMPLE

El último objetivo que se aborda en este capítulo es la puesta a punto de un método que permita asignar la configuración de estos aminoalcoholes analizando, únicamente, uno de los dos *bis*-derivados de MPA. Para ello, hay que recurrir a un análisis meticuloso de la variación de los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de los *bis*-derivados de MPA con la temperatura, tal y como se describe a continuación.



**Figura 154.** Equilibrio conformacional para los *bis*-derivados de (*R*)-MPA y efectos apantallantes del fenilo y del carbonilo.

Cuando se analizan las contribuciones apantallantes/desapantallantes del *bis*-derivado de (*R*)-MPA de un aminoalcohol con la configuración que se muestra en la Figura 154a, podemos comprobar que en la conformación menos estable (*ap-sp*), el fenilo del MPA que esterifica al alcohol apantalla al  $\text{C}\alpha\text{H}$  y  $\text{OMe}$  del MPA que acila a la amina, mientras que el fenilo del MPA que acila a la amina apantalla ligeramente al  $\text{Me}(3')$ . Por su

parte, en la conformación más estable, el fenilo del MPA que esterifica al alcohol apantalla al Me(3'), mientras que el fenilo del otro MPA apantalla al C $\alpha$ H y al OMe del MPA que esterifica al alcohol.

Además de los efectos anisotrópicos producidos por los fenilos de ambos MPA, también hay que considerar los producidos por los carbonilos de ambos auxiliares y que afectarán básicamente a las señales correspondientes a los C $\alpha$ H y OMe de cada uno.

De hecho, se ha comprobado experimentalmente que un aumento de la población de la conformación *sp* provoca un desapantallamiento en la señal del C $\alpha$ H y un apantallamiento de la señal del OMe, mientras que el aumento de la población de la conformación *ap* provoca los movimientos contrarios: apantallamiento de la señal del C $\alpha$ H y desapantallamiento de la señal correspondiente al OMe. En ambos casos, independientemente de que se trate de un MPA de éster o amida.

Al disminuir la temperatura a la que se registran los espectros de RMN cabe esperar un aumento de la fracción de moléculas que están en la conformación más estable (*sp-ap*) y, por lo tanto, una mayor contribución de sus efectos apantallantes/desapantallantes al espectro de RMN. De la misma manera, cabe esperar una disminución de las moléculas en la conformación menos estable (*ap-sp*) y una menor contribución de sus efectos apantallantes/desapantallantes al espectro de RMN.

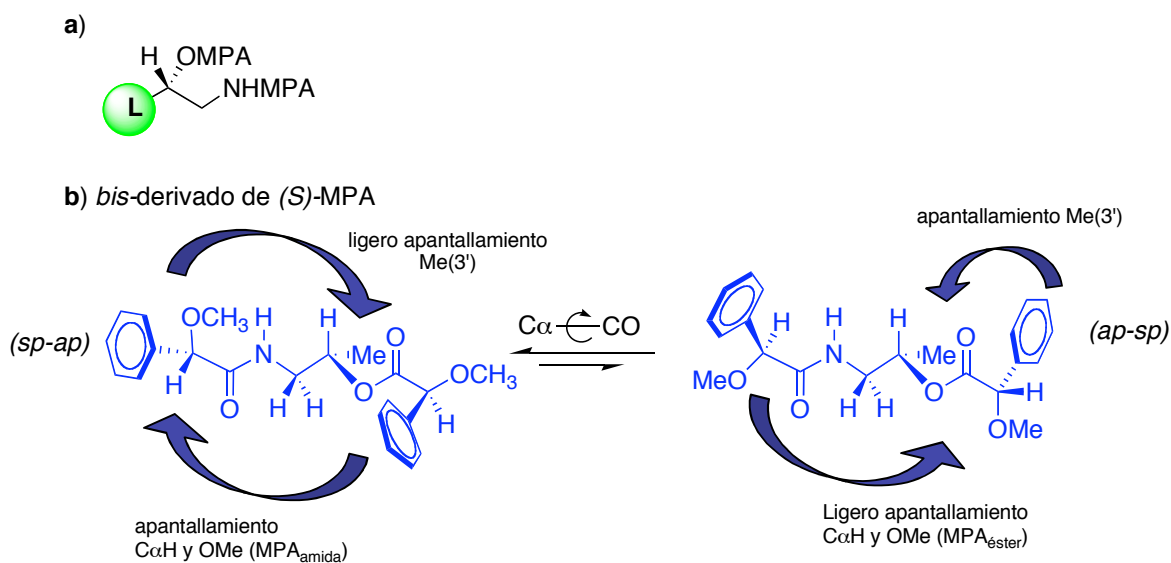
Veamos cuál es el movimiento esperado para cada señal:

1) En el caso del C $\alpha$ H del MPA que acila a la amina, al estar apantallado por el fenilo del MPA del éster, se desapantalla al disminuir la población de moléculas en la conformación menos estable (*ap-sp*). Por otro lado, al aumentar la proporción de conformación más estable (*sp-ap*), se apantalla debido al carbonilo de la MPA amida, ya que en la conformación *ap* se encuentra más apantallado que en la *sp* (Figura 154c). Teniendo en cuenta que, por lo general, los efectos transmitidos por el fenilo del MPA del éster secundario son más intensos que los del carbonilo de la MPA amida, la señal de dicho hidrógeno (C $\alpha$ H) debería desapantallarse al disminuir la temperatura ( $\Delta\delta^{T1T2} < 0$ ).

2) El OMe del MPA de la amida se desapantalla por su carbonilo, debido al aumento de la conformación *ap* en la que está desapantallado, y también se desapantalla al disminuir el número de moléculas que están en la conformación *ap-sp*, en las que este metilo está apantallado por el fenilo del MPA del éster. Por lo tanto, debería de experimentar un desapantallamiento global con la disminución de la temperatura ( $\Delta\delta^{T1T2} < 0$ ).

3) El CαH del MPA del éster, por un lado, se desapantalla por el efecto de su carbonilo al aumentar el número de moléculas en la conformación *sp-ap* (en la que se encuentra desapantallado). Mientras que, por otro lado, se apantalla ya que en esta conformación se encuentra apantallado por el efecto del fenilo de la MPA amida. Este hidrógeno, se ve sometido a efectos contrarios y similares en cuanto a magnitud, por lo que resulta difícil predecir como variará su  $\Delta\delta^{\text{TIT2}}$  con la temperatura.

4) El OMe del MPA del éster, al aumentar el número de moléculas en la conformación *sp-ap*, se apantalla debido al efecto del carbonilo del MPA éster y debido al fenilo de la MPA amida. Debería experimentar, por tanto, un apantallamiento al disminuir la temperatura ( $\Delta\delta^{\text{TIT2}} > 0$ ).



**Figura 155.** Equilibrio conformacional y efectos apantallantes para los *bis*-derivados de (*S*)-MPA.

Si se aplica el mismo razonamiento para el *bis*-derivado de (*S*)-MPA, deberían observarse los siguientes movimientos al disminuir la temperatura (Figura 155):

1) El CαH de la MPA amida debería apantallarse debido al aumento de la población de la conformación *sp-ap*, ya que en esta conformación está apantallado tanto por el carbonilo del MPA de la amida, como por el fenilo del MPA del éster (Figura 154c). Por ello, debería de esperarse un  $\Delta\delta^{\text{TIT2}} > 0$ .

2) El OMe del MPA de la amida, por un lado se desapantalla debido al efecto del carbonilo del MPA de la amida en la conformación *sp-ap* y, por otro, se apantalla debido al efecto que transmite el fenilo del MPA del éster en esta conformación. Dado que los

efectos producidos por este fenilo son más intensos que los del carbonilo, este OMe debería experimentar un apantallamiento neto ( $\Delta\delta^{\text{TIT2}} > 0$ ).

3) El C $\alpha$ H del MPA del éster se desapantalla debido a la disminución del número de moléculas en la conformación *ap-sp*, en la que está apantallado por el fenilo del MPA de la amida, y debido al aumento del número de moléculas en la conformación *sp-ap*, ya que en esta conformación está desapantallado por el carbonilo del MPA del éster. Por lo tanto, para este hidrógeno debería esperarse un  $\Delta\delta^{\text{TIT2}} < 0$ .

4) El OMe del MPA del éster se ve sometido a efectos contrarios. Por un lado, se apantalla al aumentar el número de moléculas en la conformación *sp-ap*, en la que está apantallado por el carbonilo del MPA del éster, mientras que por otro, se desapantalla al disminuir el número de moléculas en la conformación *ap-sp*, en la que está apantallado por el fenilo del MPA de la amida. Dado que son efectos muy similares en cuanto a magnitud, resulta difícil predecir el movimiento para esta señal.

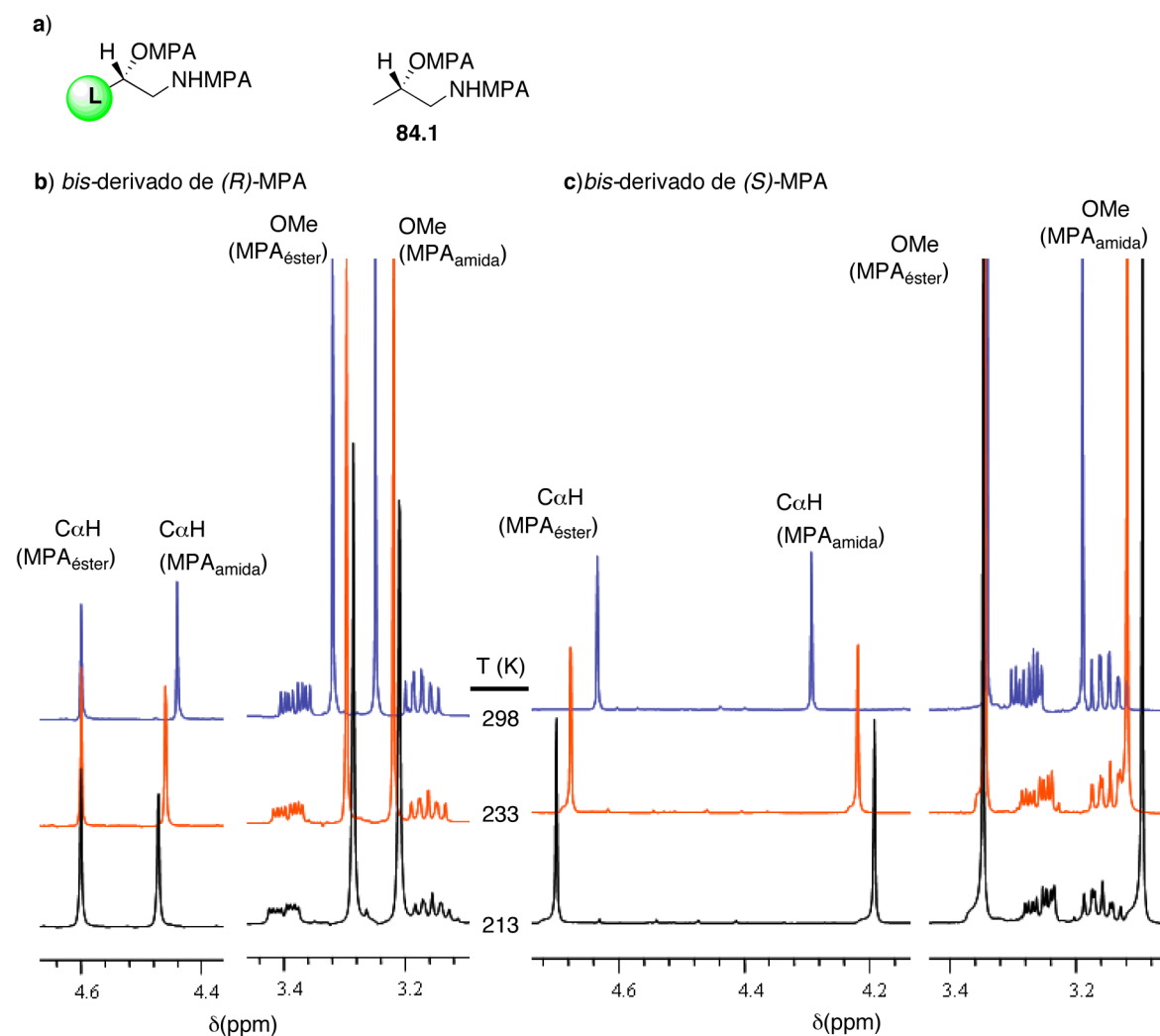


Figura 156.

Cuando se registran los espectros de los *bis*-derivados de (*R*)- y de (*S*)-MPA del (*S*)-1-amino-2-propanol (**84.1**) a diferentes temperaturas (298-233 K), se pueden comprobar experimentalmente los siguientes movimientos:

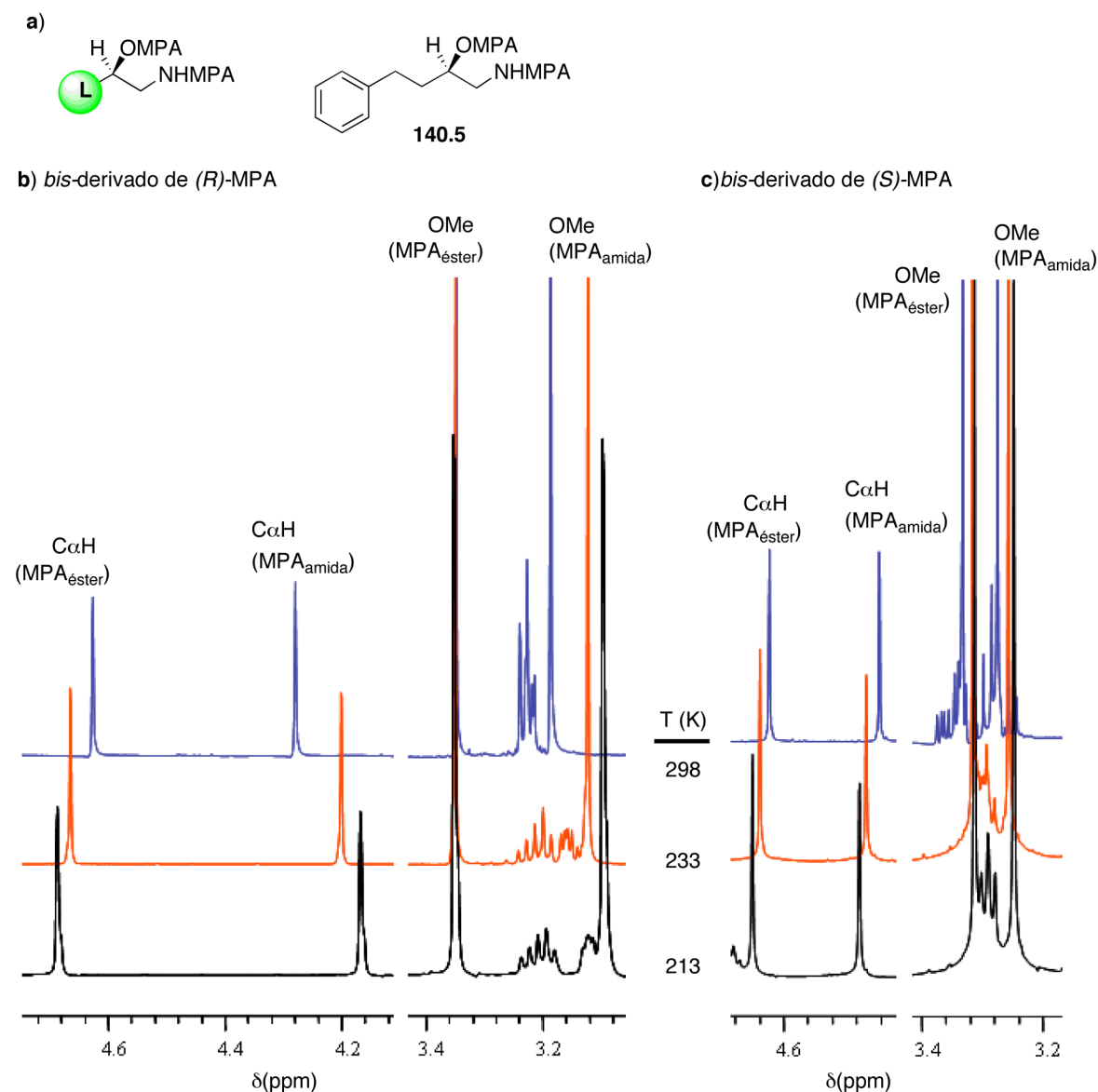
a) En el *bis*-derivado de (*R*)-MPA (Figura 156b), las señales del CαH de ambos MPA y el OMe del MPA del éster se comportan según el razonamiento anterior: el CαH del éster prácticamente no se mueve, el CαH de la amida se desapantalla ( $\Delta\delta^{T1T2} < 0$ ) y el OMe del éster se apantalla ( $\Delta\delta^{T1T2} > 0$ ). Sin embargo, el OMe del MPA de la amida se apantalla, cuando debería, según la predicción, desapantallarse.

b) En el caso del *bis*-derivado de (*S*)-MPA (Figura 156c), todas las señales se mueven según las predicciones anteriores: el CαH del MPA del éster se desapantalla ( $\Delta\delta^{T1T2} < 0$ ), el CαH del MPA de la amida se apantalla ( $\Delta\delta^{T1T2} > 0$ ), el OMe del MPA del éster prácticamente no se mueve y el OMe del MPA de la amida se apantalla intensamente ( $\Delta\delta^{T1T2} > 0$ ). Hay que destacar que el apantallamiento experimentado por esta señal (OMe de la amida) es mucho más intenso en este derivado que en el del *bis*-(*R*)-MPA.

Si se aplica el mismo razonamiento expuesto anteriormente a los *bis*-derivados de MPA de un aminoalcohol con una disposición espacial de los grupos L y metileno contraria a la del aminoalcohol que se muestra en la Figura 156a, se esperarían unos desaplazamientos de las señales del CαH y OMe de ambos MPA contrarias a las anteriores (Figura 157):

a) En el *bis*-derivado de (*R*)-MPA (Figura 157b), se observa un apantallamiento para el CαH del MPA de la amida ( $\Delta\delta^{T1T2} > 0$ ), un desapantallamiento para el CαH del MPA del éster ( $\Delta\delta^{T1T2} < 0$ ), un apantallamiento para el OMe del MPA de la amida ( $\Delta\delta^{T1T2} > 0$ ) y ausencia de movimiento para el OMe del MPA del éster (o de producirse, ligero y de sentido no predecible).

b) En el *bis*-derivado de (*S*)-MPA (Figura 157c), lo que se observa es un desapantallamiento del CαH del MPA de la amida ( $\Delta\delta^{T1T2} < 0$ ), ausencia de movimiento para el CαH del MPA del éster (o de producirse, ligero y de sentido no predecible), un apantallamiento del OMe del MPA de la amida [cuando la predicción sugería un desapantallamiento ( $\Delta\delta^{T1T2} < 0$ )] y un apantallamiento para el OMe del MPA del éster ( $\Delta\delta^{T1T2} > 0$ ).



**Figura 157.**

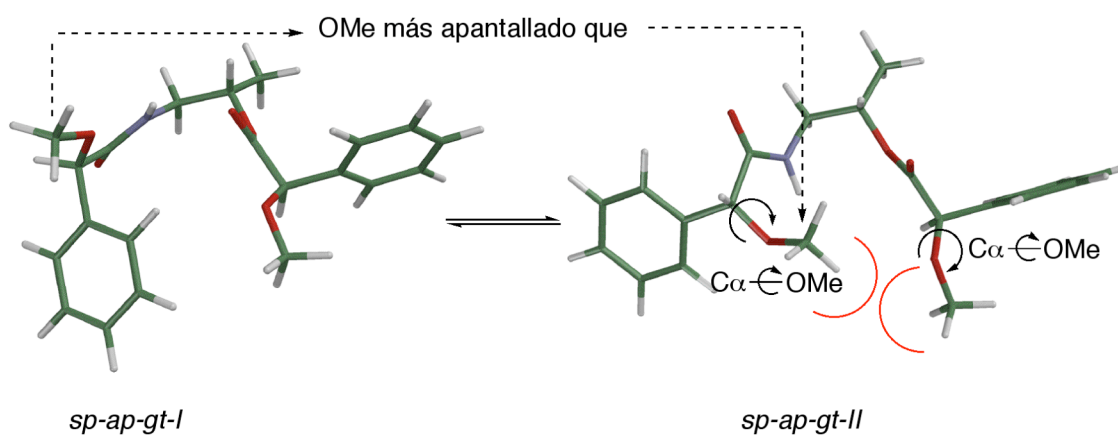
En la Figura 157 se muestran los correspondientes espectros de RMN para el aminoalcohol **140.5** de esta configuración. En todos los casos coinciden los movimientos de las señales a excepción de uno: el OMe del MPA de la amida en el *bis*-derivado de (*S*)-MPA se mueve en sentido contrario al esperado, como ya sucedía en el *bis*-derivado de (*R*)-MPA del aminoalcohol de configuración contraria (Figura 156b).

Para comprobar la generalidad de este comportamiento se han registrado los espectros de RMN de todos los aminoalcoholes utilizados a lo largo de este estudio en el mismo intervalo de temperaturas (298-213 K), observándose el mismo comportamiento en todos los casos. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 15.



La evolución con la temperatura de los espectros de RMN del *bis*-derivado de (*R*)- y de (*S*)-MPA del mismo aminoalcohol es diferente.

Al mismo tiempo y por razones de simetría, el comportamiento de los *bis*-derivados de (*R*)-MPA de los dos enantiómeros de un aminoalcohol también es diferente, y lo que es más importante: estos movimientos se pueden relacionar perfectamente con la configuración absoluta del aminoalcohol, constituyendo la base para un método que permite asignar la configuración de estos aminoalcoholes analizando el comportamiento de un único *bis*-derivado de MPA.



**Figura 158.**

En todos los casos analizados se ha podido comprobar que se produce el mismo movimiento (no esperado, según las predicciones) de la señal correspondiente al OMe del MPA que acila a la amina, tanto en los *bis*-derivados de (*R*)-MPA de los aminoalcoholes con la configuración que se muestra en la Figura 156a, como en los *bis*-derivados de (*S*)-MPA de los aminoalcoholes con la configuración que se muestra en la Figura 157a.

Para tratar de buscar una explicación a este hecho experimental, se han inspeccionado con más detalle las conformaciones *sp-ap-gt-I* y *sp-ap-gt-II* de los *bis*-derivados de (*R*)-MPA de nuestro compuesto modelo.

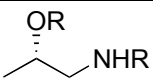
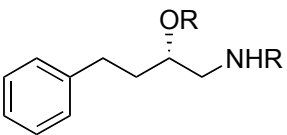
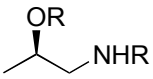
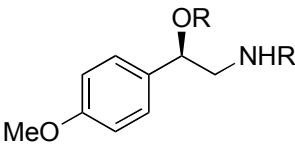
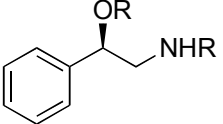
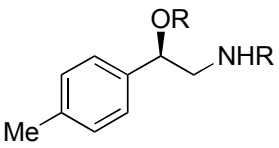
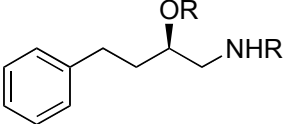
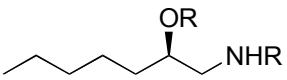
Como se puede comprobar (Figura 158), la rotación alrededor de los enlaces C $\alpha$ -O(CH<sub>3</sub>) de ambos MPA está más restringida en la conformación *sp-ap-gt-II* que en la *sp-ap-gt-I*, por lo que cabe esperar que el equilibrio conformacional se desplace a favor de este último.

El ángulo dihedro (H)C $\alpha$ -O(CH<sub>3</sub>) es diferente en ambas conformaciones y sitúa en la conformación *sp-ap-gt-I* al OMe de la MPA que acila a la amina formando un ángulo con respecto al plano del fenilo de 85°, mientras que en la conformación *sp-ap-gt-II* ese ángulo es de 24° aproximadamente. Esto hace que en la conformación *sp-ap-gt-I* el OMe esté en la zona apantallante del fenilo, mientras que en la *sp-ap-gt-II* lo esté en la desapantallante. De ahí que el aumento de esta conformación al disminuir la temperatura provoque un desplazamiento a campo alto (apantallamiento) de la señal de este OMe.

Esta situación no se produce en ninguna de las conformaciones de los *bis*-derivados de (*S*)-MPA, dado que en todas ellas los OMe se sitúan lo suficientemente alejados como para no provocar ningún tipo de interacción entre ellos.

El mismo razonamiento se puede aplicar a los *bis*-derivados de (*S*)-MPA de un aminoalcohol con la disposición espacial contraria a la de nuestro compuesto modelo.

**Tabla 15.** Valores de las diferencias de desplazamiento químicos ( $\Delta\delta^{\text{T1T2}}$ ,  $\Delta\delta_{298}$ ,  $\Delta\delta_{213}$ , ppm) para los *bis*-derivados de MPA de los aminoalcoholes estudiados (Véanse Tablas 18 y 19, págs. 301-302).

	<i>Bis</i> -MPA	$\Delta\delta^{\text{T1T2}}$				$\Delta\delta$			
		$\text{C}\alpha\text{H}_{\text{MPA}}$		$\text{OMe}_{\text{MPA}}$		$\text{C}\alpha\text{H}$		$\text{OMe}$	
		éster	amida	éster	amida	$\Delta\delta_{298}$	$\Delta\delta_{213}$	$\Delta\delta_{298}$	$\Delta\delta_{213}$
	<i>Bis</i> -( <i>R</i> )-	0.00	-0.03	+0.04	+0.04	0.16	0.13	0.07	0.07
	<i>Bis</i> -( <i>S</i> )-	-0.07	+0.10	-0.01	+0.10	0.34	0.51	0.15	0.26
	<i>Bis</i> -( <i>R</i> )-	-0.03	-0.03	+0.02	+0.02	0.18	0.18	0.06	0.06
	<i>Bis</i> -( <i>S</i> )-	-0.06	+0.11	0.00	+0.09	0.35	0.52	0.16	0.25
	<i>Bis</i> -( <i>R</i> )-	-0.07	+0.10	-0.01	+0.10	0.34	0.51	0.15	0.26
	<i>Bis</i> -( <i>S</i> )-	0.00	-0.03	+0.04	+0.04	0.16	0.13	0.07	0.07
	<i>Bis</i> -( <i>R</i> )-	-0.05	+0.08	+0.04	+0.12	0.40	0.53	0.15	0.23
	<i>Bis</i> -( <i>S</i> )-	-0.02	-0.05	+0.03	+0.03	0.20	0.17	0.07	0.07
	<i>Bis</i> -( <i>R</i> )-	-0.07	+0.07	+0.02	+0.09	0.41	0.55	0.15	0.22
	<i>Bis</i> -( <i>S</i> )-	-0.04	-0.06	+0.01	-0.01	0.21	0.19	0.08	0.06
	<i>Bis</i> -( <i>R</i> )-	-0.06	+0.06	+0.02	+0.07	0.40	0.52	0.15	0.20
	<i>Bis</i> -( <i>S</i> )-	-0.05	-0.07	+0.01	-0.01	0.21	0.19	0.08	0.06
	<i>Bis</i> -( <i>R</i> )-	-0.06	+0.11	0.00	+0.09	0.35	0.52	0.16	0.25
	<i>Bis</i> -( <i>S</i> )-	-0.03	-0.03	+0.02	+0.02	0.18	0.18	0.06	0.06
	<i>Bis</i> -( <i>R</i> )-	-0.06	+0.13	-0.01	+0.09	0.40	0.59	0.17	0.27
	<i>Bis</i> -( <i>S</i> )-	-0.01	-0.04	+0.01	+0.02	0.16	0.13	0.05	0.05

A la vista de los resultados obtenidos del análisis de los efectos apantallantes a diferentes temperaturas y de acuerdo con los datos que se muestran en la Tabla 15, se puede formular un método que permite determinar la configuración absoluta de un aminoalcohol analizando la evolución con la temperatura de los espectros de RMN de un único *bis*-derivado de MPA, el *bis*-(*R*) o el *bis*-(*S*).

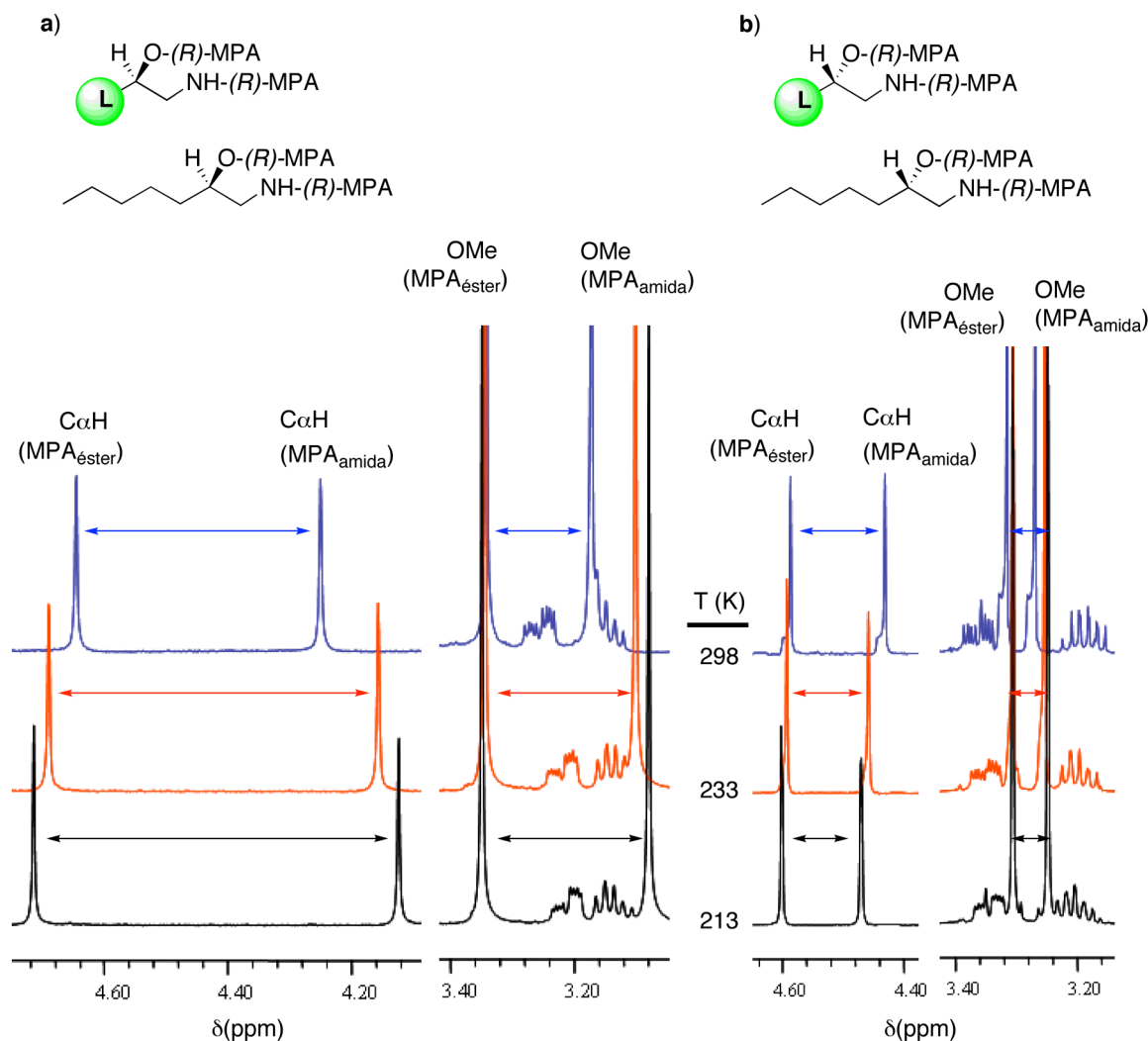


Figura 159.

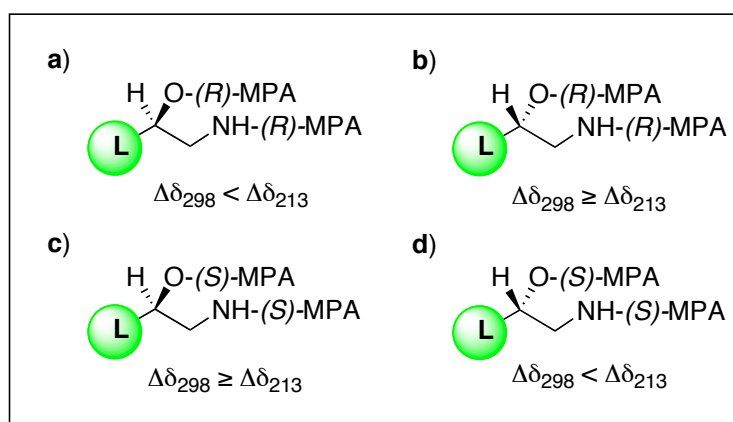
Tomando como ejemplo el aminoalcohol que se muestra en la Figura 159, los pasos a seguir son los siguientes:

- Se prepara uno de los dos *bis*-derivados de MPA, en este caso, el *bis*-(*R*).
- Se registran los espectros de RMN a temperatura ambiente y a baja temperatura (213 K es una temperatura suficientemente baja como para observar los cambios significativos en el espectro de RMN).
- Se calculan las diferencias de desplazamiento químico entre las dos señales de los dos hidrógenos  $C\alpha H$  a temperatura ambiente ( $\Delta\delta_{298}$ ) y a baja temperatura ( $\Delta\delta_{183}$ ) y se hace lo mismo con las señales correspondientes a ambos OMe.
- Si la configuración del aminoalcohol es como la que se muestra en la Figura 159a, los valores de las diferencias de desplazamiento químicos, tanto del  $C\alpha H$  como del OMe, son mayores a baja temperatura que a temperatura ambiente ( $\Delta\delta_{298} \ll \Delta\delta_{213}$ ): 0.40

ppm (298 K) y 0.59 ppm (213 K) para los CαH, y 0.17 ppm (298 K) y 0.27ppm (213 K) para el OMe (Tabla 15).

e) Si la configuración del aminoalcohol es la contraria (Figura 159b), los valores de esas diferencias de desplazamiento químico para ambos (CαH y OMe) se mantienen prácticamente constantes con la temperatura o son ligeramente más pequeñas a temperatura más baja ( $\Delta\delta_{298} \geq \Delta\delta_{213}$ ). En este ejemplo, 0.16 ppm (298 K) y 0.13 ppm (213 K) para el CαH, y 0.05 ppm (298 K) y 0.05 ppm (213 K) para el OMe.

Si en vez de el *bis*-derivado de (*R*)-MPA, se prepara el *bis*-derivado de (*S*)-MPA, las tendencias obtenidas serán las contrarias, tal y como se recoge en la Figura 160.



**Figura 160.**

Se trata, por lo tanto, de un método que permite determinar la configuración absoluta de estos aminoalcoholes comparando el espectro de RMN de un único *bis*-derivado de MPA a dos temperaturas lo suficientemente diferentes.

## CONCLUSIONES

*Al igual que en otros compuestos polifuncionales, las distribuciones de signos de  $\Delta\delta^{RS}$  obtenidas para los sustituyentes del carbono asimétrico (grupo L y los hidrógenos metilénicos) de los bis-derivados de MPA de β-aminoalcoholes quirales en α, son el resultado de la acción combinada de las dos unidades de MPA presentes en estos derivados.*

*Estas distribuciones de signos son características para cada configuración del aminoalcohol y permiten asignar su configuración absoluta, con absoluta garantía,*

*mediante un método de derivatización doble utilizando los dos enantiómeros del MPA. No es necesario proteger selectivamente ninguna de las dos funcionalidades (hidroxilo o amino), ya que se analizan directamente los bis-derivados de MPA.*

*También se pueden utilizar las señales correspondientes a los C $\alpha$ H y OMe de las dos unidades de MPA, como un método distinto, para asignar la configuración de estos sistemas. En este caso, se pueden relacionan las distribuciones de signos de los  $\Delta\delta^{RS}$  o los valores de  $\Delta\delta$  con la configuración absoluta del sustrato.*

*Además, se ha establecido un método que permite asignar la configuración de estos sustratos por un método de derivatización simple, en el que sólo se necesita preparar un bis-derivado, el del (R)- o el del (S)-MPA, y comparar sus espectros a dos temperaturas lo suficientemente diferentes. En este caso, se analizan, nuevamente, las señales de los C $\alpha$ H y OMe, analizando la evolución de la magnitud  $\Delta\delta$  con la temperatura.*

*Capítulo 7*  
*Experimental*

## CÁLCULOS

Para hacer los estudios de los correspondientes análisis conformacionales se utilizaron como compuestos modelo los *bis*-derivados de MPA del (*S*)-2-aminopropanol (**81.1**) y los del (*S*)-1-amino-2-propanol (**84.1**). Sobre estos compuestos se hicieron cálculos semiempíricos (AM1) y DFT (B3LYP) utilizando como bases de cálculo las 6-31G(d) y la 6-311+G(2d,p).

Las geometrías de entrada para los fragmentos de MPA se introdujeron con conformaciones *sp* y *ap*, en lo referente al ángulo (Me)O—C $\alpha$ —C=O.

Las conformaciones utilizadas para realizar estos cálculos fueron previamente optimizadas mediante cálculos de tipo AM1 y B3LYP.

Todos los cálculos se llevaron a cabo con el programa Gaussian 98.<sup>83</sup>

## ESPECTROSCOPIA DE RMN

Los espectros de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  RMN se realizaron en espectrómetros Bruker AMX 500 (500.13 MHz para  $^1\text{H}$  y 125.77 para  $^{13}\text{C}$ ), Varian Inova 400 (399.97 MHz para  $^1\text{H}$  y 100.58 para  $^{13}\text{C}$ ), Varian Mercury 300 (300.07 MHz para  $^1\text{H}$  y 75.46 para  $^{13}\text{C}$ ) y Bruker DPX 250 (250.13 MHz para  $^1\text{H}$  y 62.90 para  $^{13}\text{C}$ ). Los desplazamientos químicos (ppm) se tomaron con referencia a la señal del TMS (0 ppm) en todos los casos. Las constantes de acoplamiento (*J*) están expresadas en Hz.

Espectroscopia de RMN a temperatura variable: los experimentos a baja temperatura se realizaron en la mezcla  $\text{CS}_2/\text{CD}_2\text{Cl}_2$  (4:1). Para comprobar la ausencia de efectos debidos a la concentración los experimentos se repitieron en muestras con concentraciones de 8 mg/mL hasta 1 mg/mL.

## GENERAL

Los estudios de CD se realizaron en un espectropolarímetro Jasco 720 (200-300 nm) usando celdas de 1 mL y concentraciones del orden de  $10^{-5}$  M.

Las rotaciones ópticas se midieron en un polarímetro Jasco DIP 360 en cubetas de 0.5 dm de paso óptico (589 nm) utilizando  $\text{CHCl}_3$  y MeOH como disolvente.

Los espectros de masas se realizaron en un espectrómetro HP5988A (IE).



Los disolventes utilizados en las reacciones se purificaron según los métodos tradicionales<sup>87</sup> y se secaron por destilación sobre un agente desecante adecuado, en atmósfera inerte (Ar), inmediatamente antes de su uso. Como agente desecante para diclorometano se usó CaH<sub>2</sub>.

Los disolventes se añadieron vía jeringa.

El material de vidrio utilizado en las reacciones que exigen condiciones anhidras se secó por calentamiento a 140 °C durante 6 horas y posterior enfriamiento en un desecador.

La *N*-Boc-fenilglicina, así como todos los reactivos que necesitan presecado, se secaron en un pistolete, con P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> como agente desecante, conectado a la bomba de vacío.

Las reacciones se llevaron a cabo en matraces esféricos, salvo las reacciones de formación de los complejos que se hicieron directamente en el tubo de RMN.

El secado de las disoluciones obtenidas tras la elaboración de cada reacción se llevó a cabo mediante Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y MgSO<sub>4</sub> anhidro.

Las purificaciones por destilación se realizaron en un horno de bolas.

Para cromatografía en capa fina se empleó gel de sílice GF-254 (Merck) y óxido de aluminio neutro 60 F<sub>254</sub>. Los productos se visualizaron bajo luz UV (254 y 366 nm) para los compuestos que absorben en dichas longitudes de onda y por revelado al calor de la placa cromatográfica previamente tratada con el revelante adecuado<sup>88</sup> (Liebermann, Hanessian, ninhidrina, ácido fosfomolibdico, Dragendorff) o bien vapores de yodo.

Para cromatografía en columna a presión se utilizó gel de sílice 230-400 mesh (Merck) y óxido de aluminio 90 activo neutro.

El (*R*)- y el (*S*)-MPA, así como la (*R*)- y (*S*)-BPG (reactivos auxiliares) y algunos 1,2-aminoalcoholes y 1,2-aminoéteres son comerciales. Más adelante, se describe la síntesis de los que no lo son.

El ácido 9-antrilmetoxiacético (9-AMA, **15.3**) se sintetizó en nuestro laboratorio a partir de antraceno mediante una acetilación de Friedel-Craft, posterior reducción del cetoéster obtenido, metilación del correspondiente hidroxíster e hidrólisis. Se resolvió mediante cristalización con metilbencilamina o HPLC quiral.<sup>35</sup>

Los 1,2-aminoalcoholes secundario/secundario que presentan el grupo éster metílico y el que tiene el grupo éster etílico se prepararon a partir del correspondiente ácido mediante el procedimiento de esterificación que se describe a continuación.<sup>89</sup>

---

<sup>87</sup> Perrin, D.; Armarego, W.L.F. "Purification of Laboratory Chemicals", Pergamon Press, **1998**.

<sup>88</sup> Kirchner, J. G. "Thin-Layer Chromatography", John Wiley & Sons, **1978**.

<sup>89</sup> Zielinski, T.; Achmatowicz, M.; Jurczak, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 2053.

Los aminoalcoholes con el grupo hidroxilo en el carbono asimétrico ( $\beta$ -aminoalcoholes quirales en  $\alpha$ ), se obtuvieron a partir de las correspondientes cianhidrinas por reducción de las mismas con  $\text{LiAlH}_4$ .<sup>90</sup>

El procedimiento general que se siguió para la síntesis de los derivados de AMAAs<sup>91</sup> (MPA y 9-AMA) y el de formación de los complejos entre los aminoalcoholes y BPG, se describen más adelante.

Los dibenzoatos (**93.1**, **93.2**, **112.1** y **138.1**) y diacetatos (**107.1** y **134.1**) se prepararon siguiendo procedimientos análogos al procedimiento general de derivatización con AMAAs que se describe más adelante, pero utilizando ácido benzoico y ácido acético, respectivamente.

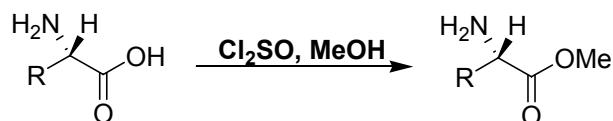
Las amidas de (*R*)- y (*S*)-MPA del acetato de (*S*)-2-aminopropilo [(*R*)-**107.2** y (*S*)-**107.2**, respectivamente] y del acetato de (*S*)-1-amino-2-propilo [(*R*)-**134.3** y (*S*)-**134.3**, respectivamente] se obtuvieron selectivamente por tratamiento del aminoalcohol correspondiente con (*R*)- y (*S*)-MPA (siguiendo el procedimiento general de derivatización descrito más adelante, pero sin DMAP), seguido de la esterificación del grupo hidroxilo con ácido acético. Asimismo, los ésteres de (*R*)- y (*S*)-MPA de la acetamida de (*S*)-2-aminopropanol [(*R*)-**107.3** y (*S*)-**107.3**, respectivamente] y de la acetamida de (*S*)-1-amino-2-propanol [(*R*)-**134.2** y (*S*)-**134.2**, respectivamente] se obtuvieron por tratamiento del aminoalcohol correspondiente con ácido acético, seguido de la esterificación del grupo hidroxilo con cada uno de los enantiómeros de MPA siguiendo el procedimiento general.

El procedimiento seguido para la obtención de los *bis*-derivados de (*R*)- y (*S*)-MPA deuterados se describe más adelante.

<sup>90</sup> a) Brown, Roger F.C.; Donohue, Andrew C.; Jackson, R. *Tetrahedron* **1994**, 50, 48, 13739. b) Ziegler, T.; Horsch, B.; Effenberger, F. *Synthesis* **1990**, 575. c) Deleuze-Masquéfa, C.; Gerebtzoff G.; Subra, G.; Fabreguettes, J.; Ovens, A. *Bioorganic and Medicinal Chemistry* **2004**, 12, 1129.

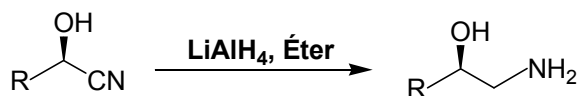
<sup>91</sup> Sheehan, J. C.; Preston, J.; Cruickshank, P. A.; *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 2492.

## PROCEDIMIENTO GENERAL DE ESTERIFICACIÓN DE AMINOÁCIDOS



A una suspensión del aminoácido en metanol seco (etanol, en el caso de la formación del éster etílico) enfriada a 0 °C, se añadió cloruro de tionilo (1.7 equiv) gota a gota y, a continuación, se retiró el baño de hielo-agua. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h con un tubo de CaCl<sub>2</sub>, después de las cuales se eliminó el disolvente a presión reducida. El aceite residual se trituro en éter etílico y el sólido resultante se filtró a vacío, lavándolo repetidas veces con éter etílico.<sup>89</sup>

## PROCEDIMIENTO GENERAL DE REDUCCIÓN DE CIANHIDRINAS

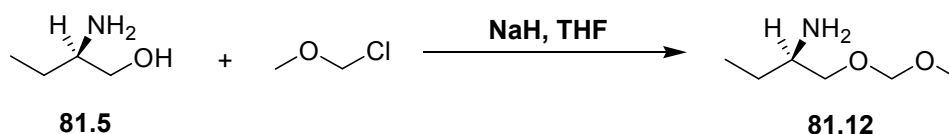


A una disolución de la cianhidrina en éter seco, se añadió gota a gota una disolución de LiAlH<sub>4</sub> (2 equiv) en éter seco, bajo atmósfera inerte (Ar). La reacción se dejó transcurrir a temperatura ambiente y con agitación durante 5 horas.

Una vez finalizada (ccf), se destruyó en medio básico (NaOH ac) el LiAlH<sub>4</sub> no consumido hasta ver un precipitado blanco. Se filtró y se lavó el precipitado con éter. El filtrado se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y concentró a presión reducida. Seguidamente se purificó por cromatografía (hexano/acetato de etilo).<sup>90</sup>

## SÍNTESIS DE LOS AMINOALCOHOLES Y AMINOÉTERES NO COMERCIALES

### Síntesis de (R)-1-(metoximetoxi)-2-butanamina (81.12)



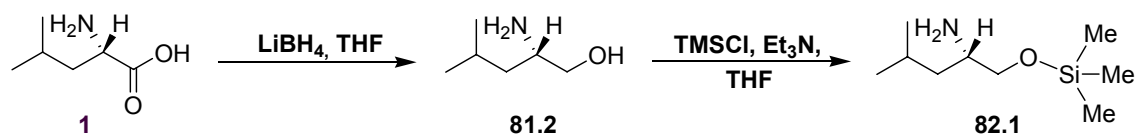
Una disolución de (R)-2-aminobutanol (**81.5**, 1.00 g, 11.22 mmol) en THF seco (5 mL), se añadió gota a gota sobre una suspensión de NaH (296.30 mg, 12.34 mmol) en THF seco (25 mL).

La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas, después de las cuales se añadió una disolución de clorometil metil éter (937  $\mu\text{L}$ , 12.34 mmol) en THF seco (3 mL) durante un periodo de 2 horas. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas, después se le añadió agua fría (30 mL) y se extrajo con éter (3x50 mL).

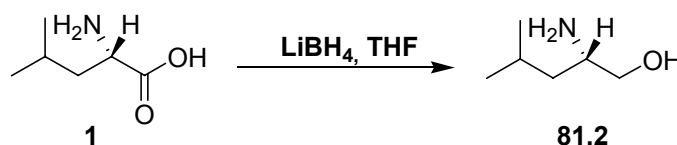
Los extractos combinados se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , y se concentraron bajo presión reducida, obteniéndose 1.12 g de crudo (aceite amarillo). La destilación del mismo a presión reducida proporcionó el producto puro (**81.12**) (65%). p.e.: 70-74°C/17 mmHg.

$[\alpha]_{\text{D}} = +6.54$  ( $c = 0.010$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); RMN de  $^1\text{H}$  (250.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.89 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 1.11-1.45 (m, 2H), 1.45 (sa, 2H), 2.76-2.86 (m, 1H), 3.22 (dd,  $J = 7.7$  Hz, 9.4 Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.46 (dd,  $J = 3.8$  Hz, 9.4 Hz, 1H), 4.58 (d,  $J = 0.9$  Hz, 2H); RMN de  $^{13}\text{C}$  (75.46 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 10.9, 27.4, 52.9, 55.6, 73.4, 97.1; MS (EI)  $m/z$  %: 133 ( $\text{M}^+$ ).

### Síntesis de (S)-1-[(trimetilsilil)oxi]-4-metil-2-pentanamina (82.1)

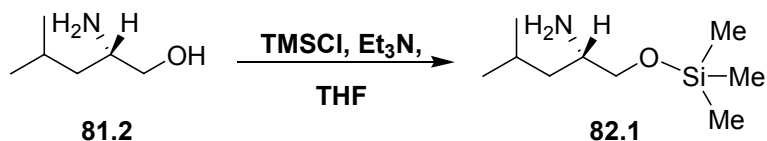


### L-Leucinol (81.2)



A una disolución fría de  $\text{LiBH}_4$  (2 equiv) en THF seco, se añadió cloruro de trimetilsililo (4 equiv). Se retiró del baño de hielo-agua y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Se enfrió de nuevo a  $0\text{ }^\circ\text{C}$  y se añadió L-Leucina. Se retiró el baño de hielo-agua y se dejó agitando la mezcla de reacción durante toda la noche a temperatura ambiente. Después de ese tiempo, la mezcla se enfrió nuevamente a  $0\text{ }^\circ\text{C}$  y se añadió metanol gota a gota, seguido por una disolución de  $\text{NaOH}$  2.5 M. Esta mezcla se evaporó a vacío y se extrajo el residuo con cloroformo (5 extracciones). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtraron y se eliminó el disolvente bajo presión reducida para dar el producto (81%). Los datos obtenidos para el L-Leucinol coincidieron con los bibliográficos.<sup>92</sup> RMN de  $^1\text{H}$  (250.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.90 (d,  $J = 6.6\text{ Hz}$ , 3H), 0.93 (d,  $J = 6.6\text{ Hz}$ , 3H), 1.17-1.23 (m, 2H), 1.63-1.76 (m, 1H), 1.70 (sa, 2H), 2.86-2.96 (m, 1H), 3.23 (dd,  $J = 7.9\text{ Hz}$ ,  $10.5\text{ Hz}$ , 1H), 3.58 (dd,  $J = 4.1\text{ Hz}$ ,  $10.5\text{ Hz}$ , 1H).

<sup>92</sup> Quagliato, D.A.; Andrae, P.M.; Matelan, E.M. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 5037.

**(S)-1-[(trimetilsilil)oxi]-4-metil-2-pentanamina (82.1)**

Una mezcla de L-Leucinol (**81.2**) (0.90 g, 7.68 mmol) en Et<sub>3</sub>N seca (2.60 mL, 18.43 mmol) se añadió gota a gota sobre una disolución agitada de cloruro de trimetilsililo (1.17 mL, 9.22 mmol) en THF seco (10 mL), enfriada con un baño de hielo.

La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas. El precipitado formado se filtró y se lavó con éter (3x10 mL).

El filtrado se concentró a vacío obteniéndose un aceite de color amarillo oscuro. La destilación de este aceite bajo presión reducida dio el producto **82.1** (aceite amarillo pálido) (80%), p.e.:78-82°C/17 mmHg.<sup>93</sup>

[α]<sub>D</sub> = + 22.60 (c = 0.006, CHCl<sub>3</sub>); RMN de <sup>1</sup>H (250.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0.12 (s, 3H), 0.14 (s, 6H), 0.79 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.82 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.02-1.07 (m, 2H), 1.53-1.69 (m, 1H), 1.82 (sa, 2H), 2.74-2.84 (m, 1H), 3.13 (dd, J = 8.0 Hz, 10.0 Hz, 1H), 3.43 (dd, J = 3.8 Hz, 10.0 Hz, 1H); RMN de <sup>13</sup>C (75.46 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.8, 8.3, 26.5, 27.7, 29.0, 48.1, 59.9, 71.4; MS (EI) m/z % 189 (M<sup>+</sup>).

**Síntesis de N-metil-L-alaninol (83.2)**

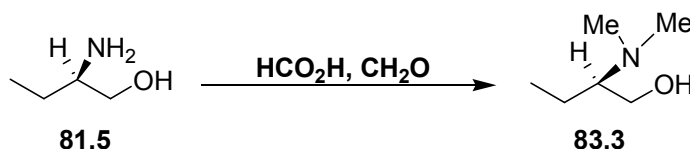
Mediante el procedimiento de reducción de carboxilo descrito anteriormente<sup>92</sup> se obtuvo N-metil-L-alaninol (**83.2**) a partir de N-metil-L-alanina (**2**); coincidiendo los datos obtenidos para este compuesto (**83.2**) con los descritos en la bibliografía para el mismo.<sup>94</sup> RMN de <sup>1</sup>H (250.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.04 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.62-

<sup>93</sup> Morita, T; Yoshida, S; Okamoto, Y; Sakurai, H. *Synthesis* **1979**, 5, 379.

<sup>94</sup> Karim, A.; Mortreux, A.; Petit, F.; Buono, G.; Peiffer, G.; Siv, C. *J. Organomet. Chem.* **1986**, 317, 93.

2.74 (m, 1H), 2.66 (sa, 1H), 3.30 (dd,  $J = 7.2$  Hz, 10.7 Hz, 1H), 3.59 (dd,  $J = 4.1$  Hz, 10.7 Hz, 1H).

### Síntesis de (*R*)-2-(*N,N*-dimetil)aminobutanol (**83.3**)



El (*R*)-2-aminobutanol (**81.5**), enfriado a 0 °C, se trató con una disolución acuosa de formaldehído al 37% (2 equiv). La mezcla blanca se agitó durante 10 min y a continuación se añadió gota a gota ácido fórmico (3.5 equiv). La mezcla se calentó a reflujo ( $T = 75\text{--}80$  °C) durante 40 horas, después de las cuales no se observó más desprendimiento de  $\text{CO}_2$ . La mezcla se enfrió a 0 °C, se añadió una disolución acuosa de HCl al 10% y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La fase acuosa se llevó a pH=10 con una disolución acuosa de NaOH al 25% y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 extracciones). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtraron y se eliminó el disolvente bajo presión reducida.<sup>95</sup> El producto se purificó por destilación a vacío (70%). Los datos obtenidos para el producto coincidieron con los bibliográficos.<sup>96</sup>

RMN de  $^1\text{H}$  (250.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.90 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 1.04-1.20 (m, 1H), 1.52-1.68 (m, 1H), 2.27 (s, 6H), 2.40-2.54 (m, 1H), 3.27 (dd,  $J = 10.4$  Hz, 10.4 Hz, 1H), 3.56 (dd,  $J = 4.7$  Hz, 10.4 Hz, 1H).

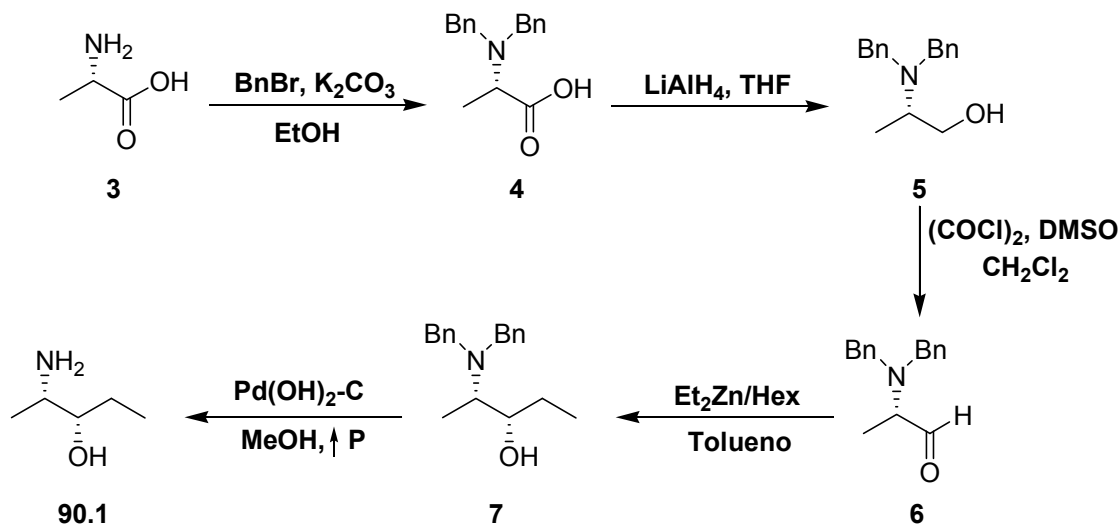
<sup>95</sup> Griffin, J.H.; Kellogg, R.M. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3261.

<sup>96</sup> a) Moore, M.L.: *Org. React.* **1949**, *5*, 301. b) Schumann, H.; Wernik, S.; Wassermann, B.C.; Girgsdies, F.: *J. Organomet. Chem.* **2001**, *621*, 317. c) Richter, W.J.; Richter, B.; Ruch, E. *Angew. Chemie* **1973**. d) Wenghoefer, H.M.; Lee, K.T.; Srivastava, R.M.; Srimannarayana, G.; Clapp, L.B. *J. Heterocyclic Chem.* **1970**, *7*, 1407.

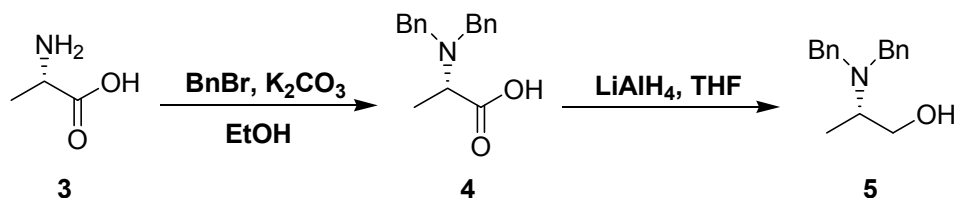
### Síntesis de (2*S*,3*S*)- 2-amino-3-pentanol (90.1)

Este aminoalcohol se sintetizó siguiendo procedimientos descritos en la bibliografía.<sup>97</sup>

❖ Esquema sintético:



### (*S*)-2-(*N,N*-Dibencilamino)propanol (5)



Se suspendió L-alanina (**3**) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> anhidro (3.5 equiv) en etanol. La mezcla se agitó mecánicamente y se añadió bromuro de bencilo (3.3 equiv) gota a gota durante 30 minutos. La reacción se dejó agitando a temperatura ambiente durante 5 días, después de los cuales se separaron los sólidos formados por filtración (lavándolos con AcOEt) y se concentró el filtrado a presión reducida. El residuo obtenido, se disolvió en AcOEt y se lavó consecutivamente con agua, una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera. A continuación, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y el disolvente se evaporó bajo presión reducida, obteniéndose un aceite claro que se secó a 90 °C a alto vacío durante 4 h.

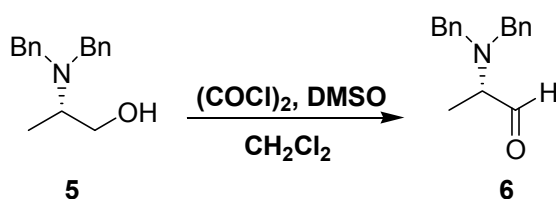
<sup>97</sup> a) Andrés, J.M.; Barrio, R.; Martínez, M.A.; Pedrosa, R.; Pérez-Encabo, A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4210.  
b) Beaulieu, P.L.; Wernic, D. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3635.



El *N,N*-dibencil-L-alaninato de bencilo (**4**) se usó en el siguiente paso sin más purificaciones. Los datos experimentales obtenidos para este compuesto fueron coincidentes con los descritos en la bibliografía.<sup>97b</sup> RMN de <sup>1</sup>H (250.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.33 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 3.55 (c, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.62 (d, *J* = 14.0 Hz, 2H), 3.82 (d, *J* = 14.0 Hz, 2H), 5.13 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 5.21 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 7.14-7.40 (m, 15H).

El bencil éster así obtenido se disolvió en THF seco y se añadió con cuidado (¡reacción exotérmica!), gota a gota, a una suspensión de LiAlH<sub>4</sub> (1 equiv) en THF seco. La mezcla se refluyó durante toda la noche y, una vez finalizada la reacción, se dejó alcanzar la temperatura ambiente, destruyéndose el exceso de hidruro por adición de acetona gota a gota. Después de agitar durante 2 horas, se añadió lentamente NaOH 3M. La fase orgánica sobrenadante se decantó, y el sólido blanco se lavó con AcOEt. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. La destilación del crudo a alto vacío (horno de bolas) proporcionó el producto **5** como un aceite claro (72 %, a partir de L-alanina). Los datos experimentales obtenidos fueron coincidentes con los descritos en la bibliografía.<sup>97b</sup> RMN de <sup>1</sup>H (250.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0.98 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 2.99 (m, 1H), 2.95 (sa, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.36 (d, *J* = 13.4 Hz, 2H), 3.46 (t, *J* 10.5 Hz, 1H), 3.82 (d, *J* = 13.4 Hz, 2H), 7.20-7.40 (m, 10 H).

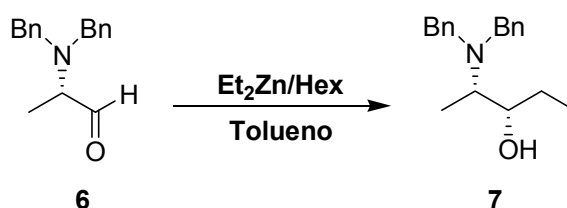
### (*S*)-2-(*N,N*-Dibencilamino)propanal (**6**)



A una disolución de cloruro de oxalilo (1.2 equiv) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco enfriada a -60°C, se añadió gota a gota una disolución de DMSO (2.5 equiv) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco. La mezcla se agitó durante 15 min a esa temperatura, después de los cuales se añadió gota a gota el aminoalcohol **5**. Una vez finalizada la reacción (3h), se añadió trietilamina (5.5 equiv) y se agitó durante 15 min más. A continuación, la disolución se hidrolizó con agua a temperatura ambiente, y la fase acuosa se extrajo 3 veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión

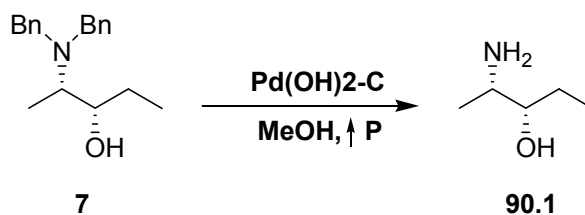
reducida.<sup>97a</sup> El producto se utilizó en el paso siguiente sin ningún otro tipo de purificación (85%). Los datos experimentales obtenidos fueron coincidentes con los descritos en la bibliografía.<sup>98</sup> RMN de  $^1\text{H}$  (250.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.19 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 3.33 (c,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 3.57 (d,  $J = 13.6$  Hz, 2H), 3.74 (d,  $J = 13.6$  Hz, 2H), 7.23-7.43 (m, 10H), 9.74 (s, 1H).

**(2*S*,3*S*)-2-(*N,N*-Dibencilamino)-3-pentanol (7)**



En un balón seco y purgado con argón se introdujo *N,N*-dibencil-(*S*)-2-aminopropanal (**6**) y se disolvió en tolueno seco. La disolución se enfrió a 0 °C (baño de hielo), y se añadió lentamente (1h) una disolución al 15 % de dietilzinc en hexano (2 equiv). La mezcla se agitó a esa temperatura hasta que la reacción finalizó (5h). El exceso de dietilzinc se destruyó añadiendo una disolución saturada de cloruro amónico. Se separó la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo 3 veces con dietil éter. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtraron y el disolvente se eliminó en el rotavapor a presión reducida. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna (silica gel, hexano/ $\text{AcOEt}$ ), obteniéndose el producto **7** como un aceite incoloro (84 %). Los datos experimentales obtenidos fueron coincidentes con los descritos en la bibliografía para este compuesto.<sup>97a</sup> RMN de  $^1\text{H}$  (250.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.93 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 1.00 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 1.14 (m, 1H), 1.54 (m, 1H), 2.55 (dc,  $J = 6.7$  Hz, 2.7 Hz, 1H), 3.30 (d,  $J = 13.6$  Hz, 2H), 3.41 (m, 1H), 3.82 (d,  $J = 13.6$  Hz, 2H), 7.20-7.40 (m, 10H).

<sup>98</sup> Bastin, S.; Ginj, M.; Brocard, J.; Pélinski, L.; Novogrocki, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 1701.

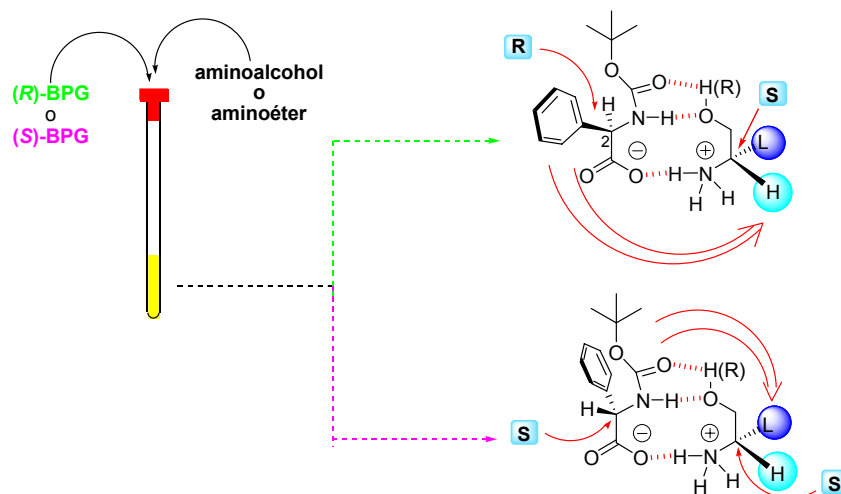
**(2*S*,3*S*)- 2-Amino-3-pentanol (90.1)**

A una disolución de (2*S*,3*S*)-2-(*N,N*-Dibencilamino)-3-pentanol (**7**) en MeOH seco se añadió un 10 % de Pd(OH)<sub>2</sub>-C al 20 %. La reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente y 15 atm en un hidrogenador de alta presión. Una vez finalizada (24h), se filtró a través de Celita para eliminar el catalizador, lavando éste con MeOH. El disolvente se eliminó a vacío, dando lugar al producto **90.1** puro (79%). Los datos experimentales obtenidos para este compuesto, fueron coincidentes con los que descritos en la bibliografía.<sup>97a</sup>

$[\alpha]_D = -15.9$  ( $c = 0.34$ , MeOH); RMN de <sup>1</sup>H (250.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 0.98 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 1.10 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 1.37 (m, 1H), 1.57 (m, 1H), 2.45 (sa, 3H), 2.77 (m, 1H), 3.13 (ddd,  $J = 8.1$  Hz, 6.6 Hz, 3.5 Hz, 1H); RMN de <sup>13</sup>C (62.90 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 9.9, 20.0, 26.5, 50.7, 76.6; MS (EI)  $m/z$  % 103 ( $M^+$ ).

Para la obtención del aminoalcohol enantiómero [(2*R*,3*R*)-2-amino-3-pentanol (**98.3**)] se siguió el mismo procedimiento<sup>97</sup> partiendo de D-alanina.

## PROCEDIMIENTO GENERAL DE FORMACIÓN DE LOS COMPLEJOS ENTRE LA BPG Y LOS AMINOALCOHOLES Y SUS ÉTERES



En un tubo de RMN se pesaron 0.077 mmol de (*R*) o (*S*)-BPG. Seguidamente, se añadieron 0.5 mL de  $\text{CDCl}_3$  y 0.077 mmol del aminoalcohol o aminoéter correspondiente.<sup>64</sup>

## DATOS DE RMN DE $^1\text{H}$ DE LOS COMPLEJOS FORMADOS ENTRE LA BPG Y LOS AMINOALCOHOLES Y AMINOÉTERES

### (*S*)-2-aminopropanol (81.1) + (*R*)-BPG

RMN de  $^1\text{H}$  (500.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.88 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H), 1.24/1.41 (sa/s, 9H), 2.83-2.89 (m, 1H), 3.18 (dd,  $J = 8.2$  Hz, 11.6 Hz, 1H), 3.38 (dd,  $J = 1.9$  Hz, 11.6 Hz, 1H), 4.83/4.92 (sa/sa, 1H), 6.02/6.30 (sa/sa, 1H), 7.20-7.34 (m, 5H).

### (*S*)-2-aminopropanol (81.1) + (*S*)-BPG

RMN de  $^1\text{H}$  (500.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.84 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 1.25/1.40 (sa/s, 9H), 2.89-2.95 (m, 1H), 3.17 (dd,  $J = 8.6$  Hz, 11.7 Hz, 1H), 3.40 (dd,  $J = 2.7$  Hz, 11.7 Hz, 1H), 4.85/4.95 (sa, d,  $J = 4.3$  Hz, 1H), 6.02/6.31 (sa/sa, 1H), 7.20-7.35 (m, 5H).

### (*S*)-2-aminobutanol (78.1) + (*R*)-BPG

RMN de  $^1\text{H}$  (500.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.75 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 1.24-1.34/1.41 (m/s, 11H), 2.63-2.68 (m, 1H), 3.25 (dd,  $J = 7.7$  Hz, 11.8 Hz, 1H), 3.46 (dd,  $J =$

2.2 Hz, 11.8 Hz, 1H), 4.84/4.94 (sa/d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.98/6.27 (d/sa, J = 6.4 Hz, 1H), 7.20-7.35 (m, 5H).

**(S)-2-aminobutanol (78.1) + (S)-BPG**

**RMN de  $^1\text{H}$  (500.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 0.73 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.22-1.28/1.41 (m/s, 11H), 2.69-2.74 (m, 1H), 3.25 (dd, J = 8.1 Hz, 11.8 Hz, 1H), 3.48 (dd, J = 2.2 Hz, 11.8 Hz, 1H), 4.84/4.95 (sa/d, J = 6.9 Hz, 1H), 5.99/6.27 (d/sa, J = 6.9 Hz, 1H), 7.21-7.35 (m, 5H).

**(S)-2-amino-3-fenilpropanol (81.2) + (R)-BPG**

**RMN de  $^1\text{H}$  (250.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 1.23/1.39 (sa/s, 9H), 2.55 (dd, J = 8.8 Hz, 13.5 Hz, 1H), 2.67 (dd, J = 6.0 Hz, 13.5 Hz, 1H), 2.95-3.04 (m, 1H), 3.25 (dd, J = 6.5 Hz, 12.1 Hz, 1H), 3.39 (dd, J = 2.6 Hz, 12.1 Hz, 1H), 4.85/4.95 (sa/d, J = 6.2 Hz, 1H), 5.91/6.29 (d/sa, J = 6.3 Hz, 1H), 6.99-7.34 (m, 10H).

**(S)-2-amino-3-fenilpropanol (81.2) + (S)-BPG**

**RMN de  $^1\text{H}$  (250.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 1.23/1.38 (sa/s, 9H), 2.51 (dd, J = 8.8 Hz, 13.6 Hz, 1H), 2.63 (dd, J = 6.0 Hz, 13.6 Hz, 1H), 3.01-3.10 (m, 1H), 3.24 (dd, J = 7.1 Hz, 12.0 Hz, 1H), 3.41 (dd, J = 2.5 Hz, 12.0 Hz, 1H), 4.84/4.96 (sa/d, J = 6.3 Hz, 1H), 5.96/6.33 (d/sa, J = 6.3 Hz, 1H), 6.97-7.35 (m, 10H).

**(S)-2-amino-4-metiltiobutanol (81.3) + (R)-BPG**

**RMN de  $^1\text{H}$  (250.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 1.24/1.41 (sa/s, 9H), 1.51-1.69 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 2.27-2.44 (m, 2H), 2.91-3.00 (m, 1H), 3.28 (dd, J = 7.0 Hz, 12.1 Hz, 1H), 3.46 (dd, J = 2.8 Hz, 12.1 Hz, 1H), 4.85/4.93 (sa/d, J = 6.3 Hz, 1H), 6.00/6.32 (d/sa, J = 6.3 Hz, 1H), 7.18-7.38 (m, 5H).

**(S)-2-amino-4-metiltiobutanol (81.3) + (S)-BPG**

**RMN de  $^1\text{H}$  (250.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 1.24/1.41 (sa/s, 9H), 1.48-1.65 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 2.27-2.43 (m, 2H), 2.95-3.04 (m, 1H), 3.26 (dd, J = 7.5 Hz, 11.9 Hz, 1H), 3.49 (dd, J = 2.9 Hz, 11.9 Hz, 1H), 4.85/4.92 (sa/d, J = 6.2 Hz, 1H), 6.03/6.33 (d/sa, J = 6.2 Hz, 1H), 7.18-7.38 (m, 5H).

**(S)-2-amino-3,3-dimetilbutanol (81.4) + (R)-BPG**

**RMN de  $^1\text{H}$  (250.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 0.82 (s, 9H), 1.26/1.41 (sa/s, 9H), 2.67-2.71 (m, 1H), 3.41 (dd,  $J = 10.3$  Hz, 11.8 Hz, 1H), 3.63 (dd,  $J = 2.3$  Hz, 11.8 Hz, 1H), 4.91/5.03 (sa/d,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 5.86 (d,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 7.25-7.35 (m, 5H).

**(S)-2-amino-3,3-dimetilbutanol (81.4) + (S)-BPG**

**RMN de  $^1\text{H}$  (250.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 0.78 (s, 9H), 1.24/1.41 (sa/s, 9H), 2.71 (dd,  $J = 3.4$  Hz, 9.7 Hz, 1H), 3.37 (dd,  $J = 10.1$  Hz, 11.8 Hz, 1H), 3.61 (dd,  $J = 3.4$  Hz, 11.8 Hz, 1H), 4.87/4.99 (sa/d,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 6.04/6.30 (d/sa,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 7.17-7.38 (m, 5H).

**(S)-2-amino-3-metilbutanol (81.5) + (R)-BPG**

**RMN de  $^1\text{H}$  (500.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 0.79 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 0.81 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.24/1.41 (sa/s, 9H), 1.55-1.62 (m, 1H), 2.52-2.55 (m, 1H), 3.32 (dd,  $J = 8.6$  Hz, 11.5 Hz, 1H), 3.53 (dd,  $J = 2.9$  Hz, 11.5 Hz, 1H), 4.82/4.93 (sa/d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 6.02/6.21 (d/sa,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 7.18-7.36 (m, 5H).

**(S)-2-amino-3-metilbutanol (81.5) + (S)-BPG**

**RMN de  $^1\text{H}$  (500.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 0.75 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 0.77 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 1.24/1.41 (sa/s, 9H), 1.52-1.58 (m, 1H), 2.58-2.62 (m, 1H), 3.32 (dd,  $J = 9.0$  Hz, 11.5 Hz, 1H), 3.54 (dd,  $J = 2.6$  Hz, 11.5 Hz, 1H), 4.82/4.94 (sa/d,  $J = 4.7$  Hz, 1H), 6.04/6.27 (d/sa,  $J = 4.7$  Hz, 1H), 7.19-7.36 (m, 5H).

**(S)-2-amino-4-metilpentanol (81.6) + (R)-BPG**

**RMN de  $^1\text{H}$  (500.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 0.79 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 0.80 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.12-1.22 (m, 2H), 1.24/1.41 (sa/s, 9H), 1.45-1.53 (m, 1H), 2.86-2.91 (m, 1H), 3.22 (dd,  $J = 7.7$  Hz, 11.9 Hz, 1H), 3.44 (dd,  $J = 2.4$  Hz, 11.9 Hz, 1H), 4.83/4.93 (sa/d,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 5.96/6.29 (d/sa,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 7.19-7.37 (m, 5H).

**(S)-2-amino-4-metilpentanol (81.6) + (S)-BPG**

**RMN de  $^1\text{H}$  (500.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 0.78 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H), 0.79 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3H), 1.09-1.20 (m, 2H), 1.24/1.41 (sa/s, 9H), 1.45-1.53 (m, 1H), 2.91-2.96 (m, 1H), 3.20 (dd,  $J = 8.2$  Hz, 11.8 Hz, 1H), 3.47 (dd,  $J = 2.4$  Hz, 11.8 Hz, 1H), 4.83-4.94 (sa/d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 5.98/6.31 (d/sa,  $J = 4.7$  Hz, 1H), 7.21-7.37 (m, 5H).

**(R)-2-aminopropanol (81.7) + (R)-BPG**

**RMN de  $^1\text{H}$  (500.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 0.84 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H), 1.24/1.40 (sa/s, 9H), 2.91-2.94 (m, 1H), 3.18 (dd,  $J = 8.7$  Hz, 11.5 Hz, 1H), 3.40 (dd,  $J = 2.4$  Hz, 11.5 Hz, 1H), 4.85/4.96 (sa/d,  $J = 4.1$  Hz, 1H), 6.01/6.30 (d/sa,  $J = 4.1$  Hz, 1H), 7.20-7.34 (m, 5H).

**(R)-2-aminopropanol (81.7) + (S)-BPG**

**RMN de  $^1\text{H}$  (500.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 0.88 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 1.24/1.40 (sa/s, 9H), 2.85-2.91 (m, 1H), 3.18 (dd,  $J = 8.2$  Hz, 11.7 Hz, 1H), 3.39 (dd,  $J = 2.6$  Hz, 11.7 Hz, 1H), 4.85/4.95 (sa/d,  $J = 3.4$  Hz, 1H), 5.99/6.29 (sa/sa, 1H), 7.20-7.34 (m, 5H).

**(R)-2-aminobutanol (81.8) + (R)-BPG**

**RMN de  $^1\text{H}$  (500.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 0.74 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.22-1.28/1.41 (m/s, 11H), 2.68-2.73 (m, 1H), 3.24 (dd,  $J = 8.2$  Hz, 12.3 Hz, 1H), 3.49 (dd,  $J = 2.6$  Hz, 12.3 Hz, 1H), 4.82/4.92 (sa/d,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 6.03/6.29 (d/sa,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 7.19-7.37 (m, 5H).

**(R)-2-aminobutanol (81.8) + (S)-BPG**

**RMN de  $^1\text{H}$  (500.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 0.75 (t,  $J = 7.7$  Hz, 3H), 1.24-1.33/1.41 (m/s, 11H), 2.62-2.67 (m, 1H), 3.25 (dd,  $J = 7.4$  Hz, 12.6 Hz, 1H), 3.45 (d,  $J = 12.6$  Hz, 1H), 4.83/4.93 (sa/d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 6.00/6.28 (d/sa,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 7.19-7.35 (m, 5H).

**(R)-2-amino-3-metilbutanol (81.9) + (R)-BPG**

**RMN de  $^1\text{H}$  (500.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 0.75 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 0.77 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 1.24/1.41 (sa/s, 9H), 1.51-1.58 (m, 1H), 2.58-2.62 (m, 1H), 3.31 (dd,  $J = 9.0$  Hz, 11.5 Hz, 1H), 3.54 (dd,  $J = 2.4$  Hz, 11.5 Hz, 1H), 4.83/4.94 (sa/d,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 6.05/6.29 (d/sa,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 7.20-7.37 (m, 5H).

**(R)-2-amino-3-metilbutanol (81.9) + (S)-BPG**

**RMN de  $^1\text{H}$  (500.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 0.78 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 0.80 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 1.24/1.41 (sa/s, 9H), 1.54-1.61 (m, 1H), 2.50-2.54 (m, 1H), 3.31 (dd,  $J = 8.8$  Hz, 11.4 Hz, 1H), 3.52 (dd,  $J = 2.6$  Hz, 11.4 Hz, 1H), 4.82/4.92 (sa/d,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 6.03/6.27 (d/sa,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 7.19-7.37 (m, 5H).

**(R)-2-amino-4-metilpentanol (81.10) + (R)-BPG**

**RMN de  $^1\text{H}$  (500.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 0.78 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3H), 0.80 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3H), 1.09-1.20 (m, 2H), 1.24/1.41 (sa/s, 9H), 1.45-1.52 (m, 1H), 2.90-2.95 (m, 1H), 3.20 (dd,  $J = 8.2$  Hz, 11.8 Hz, 1H), 3.47 (dd,  $J = 2.2$  Hz, 11.8 Hz, 1H), 4.82/4.93 (sa/d,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 5.99/6.31 (d/sa,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 7.20-7.38 (m, 5H).

**(R)-2-amino-4-metilpentanol (81.10) + (S)-BPG**

**RMN de  $^1\text{H}$  (500.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 0.80 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 0.81 (d,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 1.12-1.22 (m, 2H), 1.24/1.41 (sa/s, 9H), 1.46-1.53 (m, 1H), 2.85-2.90 (m, 1H), 3.22 (dd,  $J = 7.7$  Hz, 11.9 Hz, 1H), 3.44 (dd,  $J = 2.4$  Hz, 11.9 Hz, 1H), 4.81/4.91 (sa/d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 5.99/6.29 (d/sa,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 7.19-7.37 (m, 5H).

**(S)-1-metoxi-2-propanamina (81.11) + (R)-BPG**

**RMN de  $^1\text{H}$  (250.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 0.92 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 1.23/1.40 (sa/s, 9H), 2.79-2.86 (m, 1H), 2.99 (dd,  $J = 7.0$  Hz, 9.8 Hz, 1H), 3.10 (dd,  $J = 3.5$  Hz, 9.8 Hz, 1H), 3.22 (s, 3H), 4.80/4.95 (sa/d,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 6.09 (d,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 7.16-7.38 (m, 5H).

**(S)-1-metoxi-2-propanamina (81.11) + (S)-BPG**

**RMN de  $^1\text{H}$  (250.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 0.87 (d,  $J = 4.7$  Hz, 1H), 1.22/1.40 (sa/s, 9H), 2.86-3.02 (m, 2H), 3.11-3.15 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 4.80/4.95 (sa/d,  $J = 6.1$  Hz, 1H), 6.09/6.14 (sa/d,  $J = 6.1$  Hz, 1H), 7.15-7.38 (m, 5H).

**(R)-1-(metoximetoxi)-2-butanamina (81.12) + (R)-BPG**

**RMN de  $^1\text{H}$  (250.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 0.76 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 1.15-1.50 (m, 11H), 2.79-2.89 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.28 (dd,  $J = 7.2$  Hz, 10.5 Hz, 1H), 3.46 (dd,  $J = 3.4$  Hz, 10.5 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.92/5.06 (sa/d,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 5.88/6.23 (d/sa,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 7.23-7.37 (m, 5H).

**(R)-1-(metoximetoxi)-2-butanamina (81.12) + (S)-BPG**

**RMN de  $^1\text{H}$  (250.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 0.77 (d,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 1.15-1.50 (m, 11H), 2.73-2.83 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.24-3.31 (m, 1H), 3.43 (dd,  $J = 3.4$  Hz, 10.7 Hz, 1H), 4.44 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 4.48 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 4.88/5.03 (sa/d,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 5.91/6.15 (d/sa,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 7.19-7.37 (m, 5H).



**(S)-1-(trimetilsililoxi)-2-pentanamina (82.1) + (R)-BPG**

**RMN de  $^1\text{H}$  (250.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 0.05 (s, 3H), 0.07 (s, 6H), 0.67 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.71 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.98-1.15/1.27 (m/s, 11H), 1.27-1.46 (m, 1H), 2.71-2.84 (m, 1H), 3.06-3.16 (m, 1H), 3.29-3.37 (m, 1H), 4.66/4.77 (sa/d, J = 6.3 Hz, 1H), 5.91/6.06 (d/sa, J = 6.0 Hz, 1H), 7.03-7.25 (m, 5H).

**(S)-1-(trimetilsililoxi)-2-pentanamina (82.1) + (S)-BPG**

**RMN de  $^1\text{H}$  (250.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 0.05 (s, 6H), 0.06 (s, 3H), 0.69 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.73 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.98-1.16/1.29 (m/s, 11H), 1.29-1.54 (m, 1H), 2.72-2.85 (m, 1H), 3.06-3.18 (m, 1H), 3.33-3.41 (m, 1H), 4.69/4.79 (sa/d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.95/6.07 (d/sa, J = 6.3 Hz, 1H), 7.05-7.27 (m, 5H).

**[(S)-2-pirrolidinil]metanol (83.1) + (R)-BPG**

**RMN de  $^1\text{H}$  (250.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 1.23/1.40 (sa/s, 9H), 1.48-1.82 (m, 4H), 2.72-2.82 (m, 1H), 2.86-2.95 (m, 1H), 3.16-3.26 (m, 1H), 3.42 (dd, J = 7.1 Hz, 12.7 Hz, 1H), 3.66 (dd, J = 3.0 Hz, 12.7 Hz, 1H), 4.82/4.95 (sa/d, J = 6.2 Hz, 1H), 5.95/6.00 (d/sa, J = 6.2 Hz, 1H), 7.18-7.40 (m, 5H).

**[(S)-2-pirrolidinil]metanol (83.1) + (S)-BPG**

**RMN de  $^1\text{H}$  (250.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 1.24/1.40 (sa/s, 9H), 1.47-1.88 (m, 4H), 2.77-2.97 (m, 2H), 3.34-3.49 (m, 2H), 3.58-3.67 (m, 1H), 4.84/4.96 (sa/d, J = 6.2 Hz, 1H), 5.98/6.04 (d/sa, J = 6.2 Hz, 1H), 7.18-7.41 (m, 5H).

**(S)-2-(metilamino)propanol (83.2) + (R)-BPG**

**RMN de  $^1\text{H}$  (250.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 1.04 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.24/1.40 (sa/s, 9H), 2.22 (s, 3H), 2.82-2.89 (m, 1H), 3.38 (dd, J = 7.5 Hz, 12.5 Hz, 1H), 3.59 (dd, J = 3.1 Hz, 12.5 Hz, 1H), 4.85/4.98 (sa/d, J = 6.3 Hz, 1H), 5.95/6.13 (d/sa, J = 6.3 Hz, 1H), 7.18-7.39 (m, 5H).

**(S)-2-(metilamino)propanol (83.2) + (S)-BPG**

**RMN de  $^1\text{H}$  (250.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 0.97 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.24/1.40 (sa/s, 9H), 2.28 (s, 3H), 2.84-2.91 (m, 1H), 3.37 (dd, J = 7.7 Hz, 12.4 Hz, 1H), 3.61 (dd, J = 3.1 Hz, 12.4 Hz, 1H), 4.83/4.95 (sa/d, J = 6.6 Hz, 1H), 5.99/6.14 (d/sa, J = 6.6 Hz, 1H), 7.17-7.40 (m, 5H).

**(R)-2-(dimetilamino)butanol (83.3) + (R)-BPG**

**RMN de  $^1\text{H}$  (250.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 0.96 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 1.25-1.66 (m, 11H), 2.52 (s, 6H), 2.86-2.96 (m, 1H), 3.53 (dd,  $J = 7.8$  Hz, 13.2 Hz, 1H), 3.83 (dd,  $J = 3.1$  Hz, 13.2 Hz, 1H), 4.87/5.00 (sa/d,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 6.06/6.32 (d/sa,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 7.20-7.44 (m, 5H).

**(R)-2-(dimetilamino)butanol (83.3) + (S)-BPG**

**RMN de  $^1\text{H}$  (250.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 0.93 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 1.25-1.67 (m, 11H), 2.43 (s, 6H), 2.68-2.80 (m, 1H), 3.41 (dd,  $J = 8.8$  Hz, 12.2 Hz, 1H), 3.73 (dd,  $J = 3.8$  Hz, 12.2 Hz, 1H), 4.86/4.99 (sa/d,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 6.07 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 7.20-7.43 (m, 5H).

**(S)-3-(dimetilamino)-2,5-dimetil-2-hexanol (83.4) + (R)-BPG**

**RMN de  $^1\text{H}$  (250.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 0.95 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 0.96 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.24-1.52 (m, 14H), 1.56-1.72 (m, 1H), 2.56 (s, 6H), 2.79 (dd,  $J = 5.0$  Hz, 7.5 Hz, 1H), 4.90/5.06 (sa/d,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 6.01/6.07 (sa/d,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 7.18-7.45 (m, 5H).

**(S)-3-(dimetilamino)-2,5-dimetil-2-hexanol (83.4) + (S)-BPG**

**RMN de  $^1\text{H}$  (250.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 0.96 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H), 0.97 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.23-1.52 (m, 14H), 1.57-1.73 (m, 1H), 2.58 (s, 6H), 2.85 (dd,  $J = 5.0$  Hz, 7.5 Hz, 1H), 4.91/5.07 (sa/d,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 6.04 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 7.19-7.44 (m, 5H).

**(S)-3-(dimetilamino)-4-fenil-2-metil-2-butanol (83.5) + (R)-BPG**

**RMN de  $^1\text{H}$  (250.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 1.25/1.40 (s/s, 15H), 2.46 (s, 6H), 2.85 (dd,  $J = 8.9$  Hz, 15.3 Hz, 1H), 2.94 (dd,  $J = 4.6$  Hz, 15.3 Hz, 1H), 3.26 (dd,  $J = 5.0$  Hz, 8.8 Hz, 1H), 4.90/5.07 (sa/d,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 6.02 (d,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 7.14-7.43 (m, 10H).

**(S)-3-(dimetilamino)-4-fenil-2-metil-2-butanol (83.5) + (S)-BPG**

**RMN de  $^1\text{H}$  (250.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 1.25/1.28/1.40 (s/s/s, 15H), 2.47 (s, 6H), 2.84 (dd,  $J = 9.4$  Hz, 15.5 Hz, 1H), 2.97 (dd,  $J = 4.3$  Hz, 15.5 Hz, 1H), 3.36 (dd,  $J = 4.5$  Hz, 9.2 Hz, 1H), 4.92/5.09 (sa/d,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 6.00 (d,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 7.16-7.42 (m, 10H).

**(S)-1-amino-2-propanol (84.1) + (R)-BPG**

**RMN de  $^1\text{H}$  (250.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 0.99 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H), 1.25/1.41 (sa/s, 9H), 2.28 (dd,  $J = 9.4$  Hz, 12.5 Hz, 1H), 2.41 (dd,  $J = 2.5$  Hz, 12.5 Hz, 1H), 3.59-3.66 (m, 1H), 4.83/4.91 (sa/d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 6.10/6.30 (d/sa,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 6.19 (sa, 3H), 7.20-7.36 (m, 5H).

**(S)-1-amino-2-propanol (84.1) + (S)-BPG**

**RMN de  $^1\text{H}$  (250.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 0.95 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H), 1.25/1.41 (sa/s, 9H), 2.18-2.36 (m, 2H), 3.49-3.57 (m, 1H), 4.85/4.95 (sa/d,  $J = 5.9$  Hz, 1H), 6.08/6.31 (d/sa,  $J = 5.9$  Hz, 1H), 7.22-7.35 (m, 5H).

**(R)-1-amino-2-propanol (84.2) + (R)-BPG**

**RMN de  $^1\text{H}$  (250.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 0.97 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H), 1.25/1.41 (sa/s, 9H), 2.27 (dd,  $J = 6.0$  Hz, 19.6 Hz, 1H), 2.35 (dd,  $J = 6.4$  Hz, 19.6 Hz, 1H), 3.48-3.61 (m, 1H), 4.83/4.92 (sa/d,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 6.15/6.31 (d/sa,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 7.20-7.36 (m, 5H).

**(R)-1-amino-2-propanol (84.2) + (S)-BPG**

**RMN de  $^1\text{H}$  (250.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 1.01 (d,  $J = 5.9$  Hz, 3H), 1.25/1.41 (sa/s, 9H), 2.30 (dd,  $J = 9.4$  Hz, 12.5 Hz, 1H), 2.45 (dd,  $J = 2.8$  Hz, 12.5 Hz, 1H), 3.60-3.67 (m, 1H), 4.83/4.91 (sa/d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 6.07/6.31 (sa/sa, 1H), 7.20-7.36 (m, 5H).

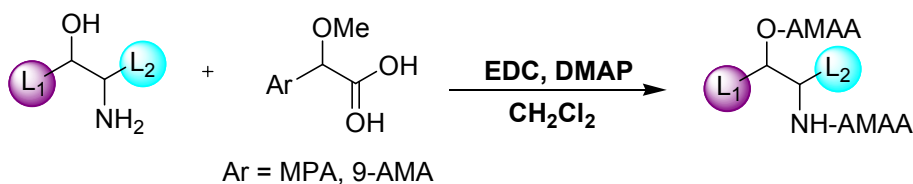
**(1R,2R)-2-amino-1-fenilpropanol (85.2) + (R)-BPG**

**RMN de  $^1\text{H}$  (250.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 0.66 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H), 1.21/1.36 (sa/s, 9H), 3.00 (cd,  $J = 6.5$  Hz, 13.3 Hz, 1H), 4.22 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 4.82/4.99 (sa/d,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 6.11/6.38 (d/sa,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 7.12-7.36 (m, 10H).

**(1R,2R)-2-amino-1-fenilpropanol (85.2) + (S)-BPG**

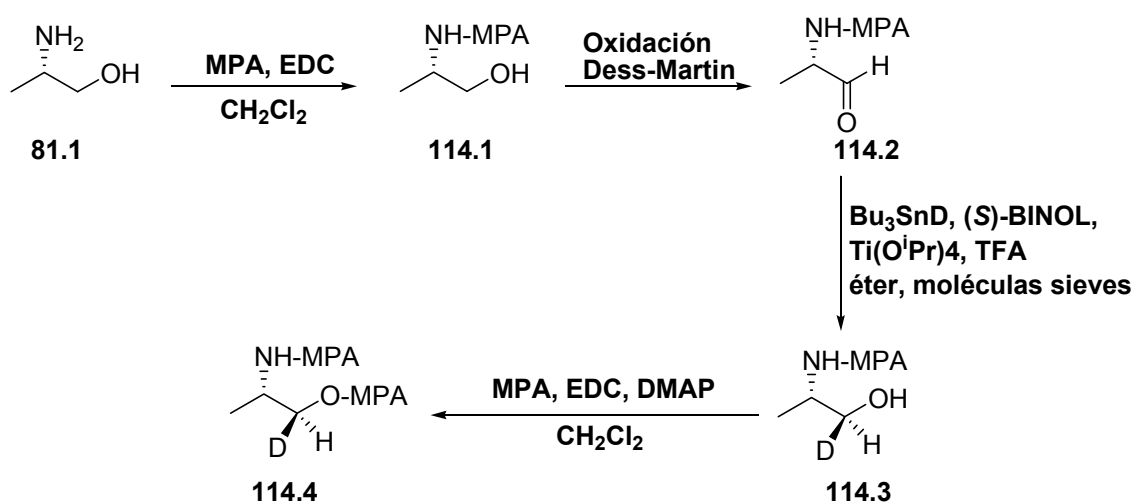
**RMN de  $^1\text{H}$  (250.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 0.71 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 1.21/1.37 (sa/s, 9H), 2.95 (cd,  $J = 6.6$  Hz, 13.3 Hz, 1H), 4.25 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 4.82/4.96 (sa/d,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 6.05/6.34 (d/sa,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 7.12-7.31 (m, 10H).

## PROCEDIMIENTO GENERAL DE DERIVATIZACIÓN



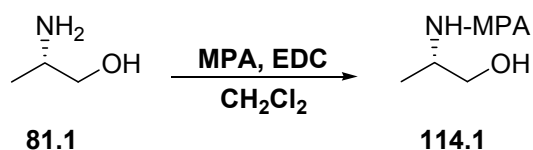
Los *bis*-derivados de AMAA se prepararon, en escala milimolar, por tratamiento del aminoalcohol quiral (1.0 equiv) con el correspondiente ácido (*R*)- o (*S*)-AMAA (2.5 equiv), en presencia de hidrócloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC, 2.5 equiv) y una cantidad catalítica de DMAP en diclorometano seco.<sup>91</sup> La reacción se dejó transcurrir a temperatura ambiente siguiendo su evolución por cromatografía en capa fina. Una vez finalizada (4-12 horas, en función del aminoalcohol), la fase orgánica se lavó sucesivamente con agua, una disolución de HCl 1N, agua, una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y, finalmente, otra vez con agua. Se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, y por último, se concentró a sequedad. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt), en los casos en los que fue necesario.

## SÍNTESIS DE LOS *BIS*-DERIVADOS DE (*R*)- Y (*S*)-MPA DEL (*S,S*)-1*d*-2-AMINOPROPANOL [(*R*)-1 14.4 Y (*S*)-1 14.4]



Para obtener el *bis*-derivado de MPA **114.4**, deuterado selectivamente en el hidrógeno *pro-S* del metileno, en primer lugar se procedió a la formación de la amida de MPA (**114.1**). Seguidamente se realizó la oxidación del alcohol a aldehído (**114.2**) mediante Dess-Martin<sup>81</sup> y posterior reducción quiral del aldehído<sup>82</sup> a alcohol (**114.3**), introduciéndose selectivamente el deuterio en la posición del H-*pro S*. Por último, el alcohol primario se esterificó con MPA.

### Amidas de MPA del (*S*)-2-aminopropanol (**114.1**)



Se trató el (*S*)-2-aminopropanol (**81.1**) con el correspondiente ácido [(*R*)- y (*S*)-MPA] (1.1 equiv), en presencia de hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC, 1.2 equiv) en diclorometano seco.<sup>91</sup> La reacción se dejó transcurrir a temperatura ambiente siguiendo su evolución por cromatografía en capa fina. Una vez finalizada, la fase orgánica se lavó sucesivamente con agua, una disolución de HCl 1N, agua, una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y, finalmente, otra vez con agua. Se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, y por último, se concentró a sequedad. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt), para dar el producto puro.

### Amida de (*R*)-MPA del (*S*)-2-aminopropanol [(*R*)-114.1]

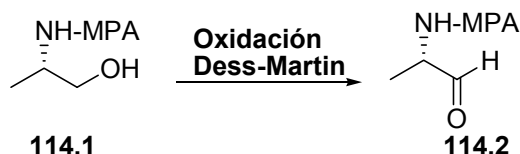
$[\alpha]_D = -116.9$  ( $c = 0.028$ , CHCl<sub>3</sub>); RMN de <sup>1</sup>H (250.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 1.20 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 2.84 (sa, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.46 (dd,  $J = 5.7$  Hz, 11.1 Hz, 1H), 3.56 (dd,  $J = 4.0$  Hz, 11.1 Hz, 1H), 3.94-4.10 (m, 1H), 4.59 (s, 1H), 6.96 (d,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 7.30-7.41 (m, 5H); RMN de <sup>13</sup>C (62.90 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 16.9, 47.3, 56.9, 66.4, 83.6, 127.1, 128.4, 128.5, 136.8, 171.1; MS (IE)  $m/z$  %: 223 (M<sup>+</sup>).

### Amida de (*S*)-MPA del (*S*)-2-aminopropanol [(*S*)-114.1]

$[\alpha]_D = +92.3$  ( $c = 0.018$ , CHCl<sub>3</sub>); RMN de <sup>1</sup>H (250.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 1.17 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.56 (dd,  $J = 6.2$  Hz, 11.1 Hz, 1H), 3.68 (dd,  $J = 3.7$  Hz, 11.0 Hz, 1H), 3.96-4.13 (m, 1H), 4.62 (s, 1H), 6.94 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 7.29-7.41 (m,

5H); RMN de  $^{13}\text{C}$  (62.90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 16.9, 47.5, 57.0, 66.9, 83.5, 127.0, 128.5, 128.5, 136.7, 171.2; MS (IE)  $m/z$  %: 223 ( $\text{M}^+$ ).

### Amidas de MPA del (S)-2-aminopropanal (114.2)



A una disolución agitada del compuesto **114.1** en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se le añadió periodinano Dess-Martin (1.2 equiv) disuelto en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Después de 45 min de agitación, la mezcla se diluyó con éter dietílico y una disolución de tiosulfato sódico ( $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ ) en una disolución acuosa de  $\text{NaHCO}_3$  saturada. Después de 5 min, la mezcla de reacción se diluyó con más éter y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con una disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y agua, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se eliminó el disolvente a vacío. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (hexano/ $\text{AcOEt}$ ), para dar el producto puro (71%).<sup>81</sup>

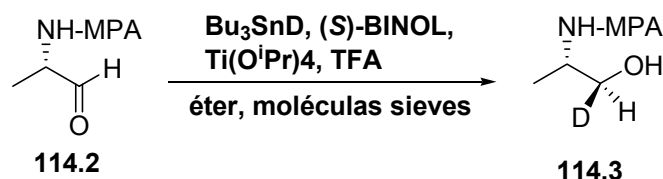
### Amida de (R)-MPA de (S)-2-aminopropanal [(R)-114.2]

$[\alpha]_{\text{D}} = -115.1$  ( $c = 0.007$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); RMN de  $^1\text{H}$  (250.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.42 (d,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 3.37 (s, 3H), 4.45-4.56 (m, 1H), 4.66 (s, 1H), 7.30-7.43 (m, 5H), 9.52 (s, 1H); RMN de  $^{13}\text{C}$  (62.90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 14.5, 53.9, 57.0, 83.6, 127.1, 128.6, 136.6, 170.6, 198.7; MS (IE)  $m/z$  %: 221 ( $\text{M}^+$ ).

### Amida de (S)-MPA de (S)-2-aminopropanal [(S)-114.2]

$[\alpha]_{\text{D}} = +98.1$  ( $c = 0.014$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); RMN de  $^1\text{H}$  (250.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.35 (d,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 3.40 (s, 3H), 4.46-4.58 (m, 1H), 4.66 (s, 1H), 7.34-7.40 (m, 5H), 9.58 (s, 1H); RMN de  $^{13}\text{C}$  (62.90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 14.3, 54.0, 57.2, 83.5, 126.9, 128.5, 128.6, 136.6, 170.7, 198.8; MS (IE)  $m/z$  %: 221 ( $\text{M}^+$ ).

### Amidas de MPA del (*S,S*)-1*d*-2-aminopropanol (**114.3**)



Una mezcla de (*S*)-BINOL (0.20 equiv),  $\text{Ti}(\text{O}-i\text{-Pr})_4$  1 M en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.10 equiv),  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$  0.5 M en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.08 equiv) y moléculas sieves en éter se refluxó durante 1 h. Después, la mezcla marrón-rojiza se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se le añadió el aldehído **114.2**. La mezcla de reacción se agitó durante 5 min y luego se enfrió a  $-78^\circ\text{C}$ . A esa temperatura se le añadió  $\text{Bu}_3\text{SnD}$  (1.50 equiv) y la mezcla se agitó durante 10 min, después de los cuales se dejó em el congelador a  $-20^\circ\text{C}$  durante 24 h y sin agitación.

Después de ese tiempo, se añadió a la mezcla una disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y se agitó durante 1 h. Luego, se filtró a través de Celita.

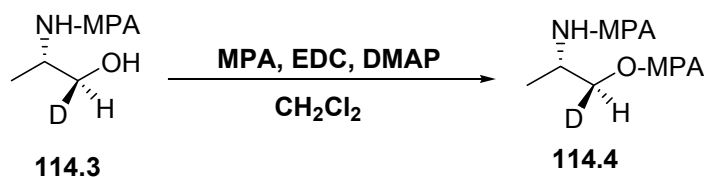
Se separó la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo 3 veces con éter. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (hexano/ $\text{AcOEt}$ ) para dar el producto puro (65%).<sup>82</sup>

### Amida de (*R*)-MPA del (*S,S*)-1*d*-2-aminopropanol [(*R*)-**114.3**]

$[\alpha]_D = -109.1$  ( $c = 0.027$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); RMN de  $^1\text{H}$  (250.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.21 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 2.75 (sa, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.57 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 3.90-4.12 (m, 1H), 4.59 (s, 1H), 6.89 (d,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 7.33-7.45 (m, 5H); RMN de  $^{13}\text{C}$  (62.90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 16.9, 47.3, 56.9, 66.4, 83.6, 127.1, 128.4, 128.5, 136.8, 171.1; MS (IE)  $m/z$  %: 224 ( $\text{M}^+$ ).

### Amida de (*S*)-MPA del (*S,S*)-1*d*-2-aminopropanol [(*S*)-**114.3**]

$[\alpha]_D = +96.4$  ( $c = 0.018$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); RMN de  $^1\text{H}$  (250.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.19 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.68 (d,  $J = 3.8$  Hz, 11.0 Hz, 1H), 3.92-4.13 (m, 1H), 4.62 (s, 1H), 6.90 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 7.29-7.41 (m, 5H); RMN de  $^{13}\text{C}$  (62.90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 16.9, 47.5, 57.0, 66.9, 83.5, 127.0, 128.5, 128.5, 136.7, 171.2; MS (IE)  $m/z$  %: 224 ( $\text{M}^+$ ).

**Bis-derivados de MPA del (S,S)-1d-2-aminopropanol (114.4)**

Se trató el compuesto deuterado (**114.3**) con el correspondiente ácido [(*R*)- y (*S*)-MPA] (1.2 equiv), en presencia de hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC, 1.2 equiv) y DMAP (catalítico) en diclorometano seco.<sup>91</sup> La reacción se dejó transcurrir a temperatura ambiente siguiendo su evolución por cromatografía en capa fina. Una vez finalizada (4 horas), la fase orgánica se lavó sucesivamente con agua, una disolución de HCl 1N, agua, una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y, finalmente, otra vez con agua. Se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, y por último, se concentró a sequedad. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt), para dar el producto puro (85%).

**Bis-(*R*)-MPA amidoéster de (S,S)-1d-2-aminopropanol [(*R,R*)-114.4]**

$[\alpha]_{\text{D}} = -145.3$  ( $c = 0.005$ , CHCl<sub>3</sub>); RMN de <sup>1</sup>H (300.07 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 1.11 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 4.08 (d,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 4.17-4.28 (m, 1H), 4.55 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 6.67 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.28-7.44 (m, 10H); RMN de <sup>13</sup>C (75.46 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 17.2, 43.5, 57.0, 57.3, 82.3, 83.7, 127.0, 127.1, 128.4, 128.5, 128.7, 128.8, 136.1, 136.8, 170.0, 170.5; MS (IE)  $m/z$  %: 372 ( $M^+$ ).

**Bis-(*S*)-MPA amidoéster de (S,S)-1d-2-aminopropanol [(*S,S*)-114.4]**

$[\alpha]_{\text{D}} = +69.6$  ( $c = 0.004$ , CHCl<sub>3</sub>); RMN de <sup>1</sup>H (399.97 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 0.98 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 3.28 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 4.18 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 4.18-4.26 (m, 1H), 4.46 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 6.64 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.31-7.48 (m, 10H); 17.0, 43.7, 57.1, 57.4, 82.4, 83.6, 126.9, 127.1, 128.4, 128.5, 128.7, 128.8, 136.2, 136.9, 169.9, 170.6; MS (IE)  $m/z$  %: 372 ( $M^+$ ).



## DATOS ESPECTROSCÓPICOS DE LOS DIBENZOATOS DE AMINOALCOHOLES SECUNDARIO/SECUNDARIO

### Dibenzoato del (1*S*,2*R*)-2-amino-3-hidroxi-butanoato de etilo (93.1)

$[\alpha]_D = +89.8$  ( $c = 0.011$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); RMN de  $^1\text{H}$  (250.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.22 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.48 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 4.20 (dc,  $J = 1.5$  Hz, 7.1 Hz, 2H), 5.14 (dd,  $J = 3.2$  Hz, 8.9 Hz, 1H), 5.74 (dc,  $J = 3.3$  Hz, 6.4 Hz, 1H), 6.99 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.41-8.02 (m, 10H); RMN de  $^{13}\text{C}$  (62.90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 14.1, 17.1, 56.1, 56.2, 62.1, 71.7, 127.1, 128.5, 128.7, 129.6, 132.0, 133.3, 165.5, 167.7, 169.9; MS (IE)  $m/z$  %: 355 ( $\text{M}^+$ ).

### Dibenzoato del (1*R*,2*R*)-2-amino-1-fenilpropanol (93.2)

$[\alpha]_D = -15.3$  ( $c = 0.012$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); RMN de  $^1\text{H}$  (250.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.21 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 4.77-4.91 (m, 1H), 6.05 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 6.39 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.33-8.07 (m, 15H); RMN de  $^{13}\text{C}$  (62.90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 17.6, 49.7, 78.7, 126.7, 127.3, 128.4, 128.5, 128.7, 129.7, 131.4, 133.2, 134.5, 137.2, 166.4, 167.0; MS (IE)  $m/z$  %: 359 ( $\text{M}^+$ ).

## DATOS ESPECTROSCÓPICOS DE LOS BIS-DERIVADOS DE MPA DE 1,2-AMINOALCOHOLES SECUNDARIO/SECUNDARIO

### Bis-(*R*)-MPA amidoéster de (2*S*,3*S*)-2-Amino-3-pentanol [(*R,R*)-90.1]

$[\alpha]_D = -206.8$  ( $c = 0.004$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); RMN de  $^1\text{H}$  (300.07 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.48 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 1.07 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 1.25 (quint,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 4.07-4.21 (m, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.79 (dt,  $J = 3.9$  Hz, 6.6 Hz, 1H), 6.7 (d,  $J = 9.3$  Hz, 1H), 7.27-7.45 (m, 10H); RMN de  $^{13}\text{C}$  (62.90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 9.0, 18.4, 24.3, 45.9, 57.1, 57.2, 78.6, 82.4, 83.9, 126.9, 127.1, 128.4, 128.5, 128.6, 128.8, 170.0, 170.4; MS (EI)  $m/z$  %: 399 ( $\text{M}^+$ ).

### Bis-(*S*)-MPA amidoéster de (2*S*,3*S*)-2-Amino-3-pentanol [(*S,S*)-90.1]

$[\alpha]_D = +22.0$  ( $c = 0.005$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); RMN de  $^1\text{H}$  (300.07 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.61 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.91 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 1.60 (quint,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 4.03-4.14 (m, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.88 (dt,  $J = 2.5$  Hz, 6.8 Hz, 1H), 6.49 (d,  $J = 9.3$  Hz, 1H), 7.24-7.50 (m, 10H); RMN de  $^{13}\text{C}$  (75.46 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$

(ppm): 9.8, 17.9, 24.9, 46.0, 57.2, 57.4, 78.4, 82.4, 83.6, 127.0, 127.1, 128.4, 128.5, 128.8, 169.9, 170.2; **MS (EI) m/z %**: 399 ( $M^+$ ).

***Bis-(R)*-MPA amidoéster de (3*S*,4*S*)-4-amino-3-hidroxi-6-metilheptanoato de metilo [(*R,R*)-98.1]**

$[\alpha]_D = -144.5$  ( $c = 0.014$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); **RMN de  $^1\text{H}$  (500.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)**: 0.85 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 0.85 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 1.11 (ddd,  $J = 5.5$  Hz, 9.1 Hz, 13.8 Hz, 1H), 1.18 (ddd,  $J = 5.4$  Hz, 8.4 Hz, 13.8 Hz, 1H), 1.50-1.58 (m, 1H), 2.17 (dd,  $J = 6.6$  Hz, 15.5 Hz, 1H), 2.22 (dd,  $J = 4.2$  Hz, 16.2 Hz, 1H), 3.40 (s, 6H), 3.44 (s, 3H), 4.19 (ddt,  $J = 2.0$  Hz, 5.3 Hz, 9.7 Hz, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.79 (s, 1H), 5.31 (ddd,  $J = 2.0$  Hz, 5.9 Hz, 7.8 Hz, 1H), 6.5 (d,  $J = 9.9$  Hz, 1H), 7.31-7.47 (m, 10H); **RMN de  $^{13}\text{C}$  (62.90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)**: 21.9, 22.9, 24.5, 36.0, 41.1, 48.7, 51.6, 57.1, 57.3, 72.8, 82.5, 83.8, 126.7, 126.9, 128.5, 128.6, 128.6, 128.8, 136.2, 137.0, 169.6, 169.9, 170.5; **MS (IE) m/z %**: 485 ( $M^+$ ).

***Bis-(S)*-MPA amidoéster de (3*S*,4*S*)-4-amino-3-hidroxi-6-metilheptanoato de metilo [(*S,S*)-98.1]**

$[\alpha]_D = +95.4$  ( $c = 0.004$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); **RMN de  $^1\text{H}$  (500.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)**: 0.50 (ddd,  $J = 5.8$  Hz, 9.8 Hz, 14.0 Hz, 1H), 0.55 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H), 0.59 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 0.78 (ddd,  $J = 5.3$  Hz, 8.5 Hz, 13.8 Hz, 1H), 1.07-1.15 (m, 1H), 2.60 (dd,  $J = 6.7$  Hz, 15.0 Hz, 1H), 2.65 (dd,  $J = 4.7$  Hz, 15.0 Hz, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 4.04 (ddt,  $J = 1.0$  Hz, 5.3 Hz, 9.8 Hz, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 5.40 (ddd,  $J = 1.1$  Hz, 6.2 Hz, 7.3 Hz, 1H), 6.30 (d,  $J = 9.9$  Hz, 1H), 7.28-7.51 (m, 10H); **RMN de  $^{13}\text{C}$  (62.90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)**: 21.7, 22.6, 24.2, 36.9, 40.7, 48.9, 52.0, 57.1, 57.4, 72.2, 82.1, 83.6, 126.8, 127.2, 128.5, 128.8, 129.0, 136.8, 136.8, 169.4, 170.3, 170.3; **MS (IE) m/z %**: 485 ( $M^+$ ).

***Bis-(R)*-MPA amidoéster de (3*S*,4*S*)-4-amino-3-hidroxi-5-fenilpentanoato de metilo [(*R,R*)-98.2]**

$[\alpha]_D = -101.1$  ( $c = 0.011$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); **RMN de  $^1\text{H}$  (500.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)**: 2.22 (d,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 2.52 (dd,  $J = 8.3$  Hz, 14.0 Hz, 1H), 2.72 (dd,  $J = 6.7$  Hz, 14.0 Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 4.39-4.44 (m, 1H), 4.48 (s, 1H), 4.77 (s, 1H), 5.32 (dt,  $J = 1.8$  Hz, 6.7 Hz, 1H), 6.70 (d,  $J = 9.7$  Hz, 1H), 7.04-7.49 (m, 15H); **RMN de  $^{13}\text{C}$  (62.90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)**: 36.0, 38.2, 51.5, 51.6, 57.2, 57.4, 71.7, 82.5, 83.7,

126.6, 126.7, 126.9, 128.5, 128.6, 128.7, 128.8, 129.0, 136.1, 136.6, 136.9, 169.5, 169.8, 170.6; **MS (IE) m/z %**: 519 ( $M^+$ ).

**Bis-(S)-MPA amidoéster de (3S,4S)-4-amino-3-hidroxi-5-fenilpentanoato de metilo [(S,S)-98.2]**

$[\alpha]_D = +3.9$  ( $c = 0.011$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); **RMN de  $^1\text{H}$  (500.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)**: 1.85 (dd,  $J = 9.6$  Hz, 14.0 Hz, 1H), 2.39 (dd,  $J = 6.0$  Hz, 14.1 Hz, 1H), 2.63 (dd,  $J = 7.1$  Hz, 16.6 Hz, 1H), 2.67 (dd,  $J = 6.6$  Hz, 16.4 Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 4.34 (ddt,  $J = 1.0$  Hz, 6.1 Hz, 9.6 Hz, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.88 (s, 1H), 5.44 (dt,  $J = 1.1$  Hz, 6.8 Hz, 1H), 6.50 (d,  $J = 9.8$  Hz, 1H), 6.73-7.59 (m, 15H); **RMN de  $^{13}\text{C}$  (62.90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)**: 36.8, 37.7, 51.8, 51.9, 56.9, 57.4, 71.4, 82.0, 83.4, 126.4, 127.0, 127.1, 128.3, 128.3, 128.8, 128.9, 129.0, 136.3, 136.8, 169.3, 170.1, 170.2; **MS (IE) m/z %**: 519 ( $M^+$ ).

**Bis-(R)-MPA amidoéster de (2R,3R)-2-amino-3-pentanol [(R,R)-98.3]**

$[\alpha]_D = -28.5$  ( $c = 0.005$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); **RMN de  $^1\text{H}$  (300.07 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)**: 0.61 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 0.91 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 1.60 (quint,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 4.03-4.14 (m, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.88 (dt,  $J = 2.7$  Hz, 6.8 Hz, 1H), 6.49 (d,  $J = 9.5$  Hz, 1H), 7.23-7.51 (m, 10H); **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75.46 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)**: 9.8, 17.9, 24.9, 46.0, 57.2, 57.4, 78.4, 82.4, 83.6, 127.0, 127.1, 128.4, 128.5, 128.8, 169.9, 170.2; **MS (EI) m/z %**: 399 ( $M^+$ ).

**Bis-(S)-MPA amidoéster de (2R,3R)-2-amino-3-pentanol [(S,S)-98.3]**

$[\alpha]_D = +198.7$  ( $c = 0.004$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); **RMN de  $^1\text{H}$  (300.07 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)**: 0.48 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 1.07 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.25 (quint,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 4.07-4.21 (m, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.79 (dt,  $J = 3.9$  Hz, 6.6 Hz, 1H), 6.72 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 7.29-7.45 (m, 10H); **RMN de  $^{13}\text{C}$  (62.90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)**: 9.0, 18.4, 24.3, 45.9, 57.1, 57.2, 78.6, 82.4, 83.9, 126.9, 127.1, 128.4, 128.5, 128.6, 128.8, 170.0, 170.4; **MS (EI) m/z %**: 399 ( $M^+$ ).

**Bis-(R)-MPA amidoéster de (2S,3R)-2-amino-3-hidroxibutanoato de metilo [(R,R)-98.4]**

$[\alpha]_D = -82.0$  ( $c = 0.022$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); **RMN de  $^1\text{H}$  (500.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)**: 1.33 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 4.63 (s, 1H), 4.68 (dd,  $J = 2.4$  Hz, 9.6 Hz, 1H), 4.75 (s, 1H), 5.48 (dc,  $J = 2.4$  Hz, 6.4 Hz, 1H), 7.19 (d,  $J = 9.5$  Hz, 1H), 7.30-7.45 (m, 10H); **RMN de  $^{13}\text{C}$  (125.77 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)**: 17.1, 52.3, 54.7, 57.0,

57.2, 71.5, 82.2, 83.6, 127.1, 127.3, 128.5, 128.6, 128.7, 128.8, 136.0, 136.5, 169.0, 169.4, 170.8; **MS (EI) m/z %**: 413 ( $M^+$ ).

***Bis-(S)-MPA amidoéster de (2S,3R)-2-amino-3-hidroxi-butanoato de metilo [(S,S)-98.4]***

$[\alpha]_D = +122.4$  ( $c = 0.025$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); **RMN de  $^1\text{H}$  (500.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)**: 0.91 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 4.67 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.74 (dd,  $J = 2.4$  Hz, 9.4 Hz, 1H), 5.42 (dc,  $J = 2.3$  Hz, 6.3 Hz, 1H), 7.30-7.47 (m, 11H); **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75.46 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)**: 16.2, 52.6, 54.4, 57.2, 57.3, 71.7, 82.2, 83.8, 126.7, 127.0, 128.5, 128.5, 128.6, 128.7, 135.9, 136.8, 169.3, 169.7, 171.1; **MS (EI) m/z %**: 413 ( $M^+$ ).

***Bis-(R)-MPA amidoéster de (2S,3R)-2-amino-3-hidroxi-butanoato de etilo [(R,R)-98.5]***

$[\alpha]_D = -73.1$  ( $c = 0.033$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); **RMN de  $^1\text{H}$  (250.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)**: 0.91 (t,  $J = 7.14$  Hz, 3H), 1.25 (d, 6.5 Hz, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.52-3.65 (m, 1H), 3.65-3.78 (m, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.59 (dd,  $J = 2.4$  Hz, 9.6 Hz, 1H), 4.68 (s, 1H), 5.43 (dc,  $J = 2.4$  Hz, 6.4 Hz, 1H), 7.13 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 7.20-7.37 (m, 10H); **RMN de  $^{13}\text{C}$  (62.90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)**: 13.7, 17.2, 54.8, 57.1, 57.2, 61.7, 71.6, 82.2, 83.6, 127.1, 127.4, 128.5, 128.6, 128.7, 136.0, 136.5, 168.6, 169.4, 170.9; **MS (EI) m/z %**: 427 ( $M^+$ ).

***Bis-(S)-MPA amidoéster de (2S,3R)-2-amino-3-hidroxi-butanoato de etilo [(S,S)-98.5]***

$[\alpha]_D = +103.7$  ( $c = 0.018$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); **RMN de  $^1\text{H}$  (300.07 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)**: 0.90 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 1.21 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 4.05-4.12 (m, 1H), 4.13-4.20 (m, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.73 (dd,  $J = 2.3$  Hz, 9.4 Hz, 1H), 4.74 (s, 1H), 5.44 (dc,  $J = 2.3$  Hz, 6.4 Hz, 1H), 7.29-7.44 (m, 11H); **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75.46 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)**: 13.9, 16.2, 29.6, 54.5, 57.2, 57.4, 61.9, 71.8, 82.1, 83.8, 126.7, 126.9, 128.4, 128.5, 128.6, 128.7, 135.9, 136.9, 169.2, 169.3, 171.1; **MS (EI) m/z %**: 427 ( $M^+$ ).

***Bis-(R)-MPA amidoéster de (3R,4R)-3-amino-4-hidroxi-pentanoato de metilo [(R,R)-98.6]***

$[\alpha]_D = -61.6$  ( $c = 0.007$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); **RMN de  $^1\text{H}$  (500.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)**: 1.27 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 1.92 (dd,  $J = 7.3$  Hz, 15.7 Hz, 1H), 2.00 (dd,  $J = 6.8$  Hz, 15.7 Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 4.34 (dtd,  $J = 2.9$  Hz, 7.0 Hz, 10.0 Hz, 1H), 4.50 (s,

1H), 4.81 (s, 1H), 5.17 (dc, J = 3.0 Hz, 6.3 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.27-7.50 (m, 10H); **RMN de  $^{13}\text{C}$  (125.77 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 17.4, 36.3, 48.9, 51.6, 57.1, 57.3, 71.8, 82.4, 83.5, 126.9, 127.1, 128.4, 128.9, 136.4, 136.8, 169.7, 170.1, 170.3; **MS (IE) m/z %:** 443 ( $\text{M}^+$ ).

***Bis-(S)-MPA amidoéster de (3R,4R)-3-amino-4-hidroxipentanoato de metilo [(S,S)-98.6]***

**$[\alpha]_{\text{D}}$**  = +117.9 ( $c = 0.008$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); **RMN de  $^1\text{H}$  (500.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 0.86 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 2.46 (dd, J = 6.9 Hz, 15.8 Hz, 1H), 2.51 (dd, J = 6.8 Hz, 15.9 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 4.39 (dtd, J = 3.2 Hz, 6.6 Hz, 9.7 Hz, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 5.05 (dc, J = 3.2 Hz, 6.3 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.31-7.49 (m, 10H); **RMN de  $^{13}\text{C}$  (125.77 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 16.5, 36.7, 48.5, 51.9, 57.1, 57.2, 72.5, 82.2, 83.8, 126.7, 127.0, 128.4, 128.5, 128.6, 128.7, 136.0, 136.9, 169.6, 170.3, 170.8; **MS (IE) m/z %:** 443 ( $\text{M}^+$ ).

***Bis-(R)-MPA amidoéster de (2S,3R)-2-amino-3-hidroxibutanoato de tertbutilo [(R,R)-98.7]***

**$[\alpha]_{\text{D}}$**  = -50.3 ( $c = 0.015$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); **RMN de  $^1\text{H}$  (399.97 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 1.22 (s, 9H), 1.30 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 4.57 (dd, J = 2.5 Hz, 9.6 Hz, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 5.51 (dc, J = 2.5 Hz, 6.4 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.30-7.46 (m, 10H); **RMN de  $^{13}\text{C}$  (100.58 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 17.5, 27.63, 29.7, 55.4, 57.2, 57.3, 71.6, 82.5, 82.7, 83.7, 127.2, 127.4, 128.6, 128.6, 128.7, 128.8, 135.9, 136.7, 167.5, 169.4, 170.7; **MS (IE) m/z %:** 471 ( $\text{M}^+$ ).

***Bis-(S)-MPA amidoéster de (2S,3R)-2-amino-3-hidroxibutanoato de tertbutilo [(S,S)-98.7]***

**$[\alpha]_{\text{D}}$**  = +127.7 ( $c = 0.013$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); **RMN de  $^1\text{H}$  (500.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 0.84 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.43 (s, 9H), 3.40 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 4.63 (dd, J = 2.3 Hz, 9.6 Hz, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 5.43 (dc, J = 2.3 Hz, 6.4 Hz, 1H), 7.28-7.45 (m, 11H); **RMN de  $^{13}\text{C}$  (125.77 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 16.3, 27.8, 54.9, 57.3, 57.4, 72.2, 82.1, 82.9, 83.9, 126.7, 127.0, 128.4, 128.5, 128.6, 128.7, 136.0, 137.0, 168.3, 169.2, 171.0; **MS (IE) m/z %:** 471 ( $\text{M}^+$ ).

***Bis-(R)*-MPA amidoéster de (2*S*,3*R*)-2-amino-3-hidroxi-4-metilpentanoato de metilo [(*R,R*)-98.8]**

$[\alpha]_D = -33.6$  ( $c = 0.031$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); RMN de  $^1\text{H}$  (500.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.90 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 1.02 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 1.84-1.94 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 4.58 (s, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.85 (dd,  $J = 1.4$  Hz, 9.8 Hz, 1H), 5.16 (dd,  $J = 1.4$  Hz, 9.5 Hz, 1H), 7.05 (d,  $J = 9.7$  Hz, 1H), 7.26-7.48 (m, 10H); RMN de  $^{13}\text{C}$  (75.46 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 18.6, 18.6, 29.5, 29.6, 51.8, 52.4, 57.0, 57.4, 79.2, 82.4, 83.7, 127.1, 127.4, 128.5, 128.6, 128.7, 128.8, 136.1, 136.5, 169.6, 169.7, 170.6; MS (EI)  $m/z$  %: 441 ( $\text{M}^+$ ).

***Bis-(S)*-MPA amidoéster de (2*S*,3*R*)-2-amino-3-hidroxi-4-metilpentanoato de metilo [(*S,S*)-98.8]**

$[\alpha]_D = +136.9$  ( $c = 0.026$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); RMN de  $^1\text{H}$  (500.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.41 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 0.69 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 1.45-1.55 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 4.67 (s, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.88 (dd,  $J = 1.9$  Hz, 9.8 Hz, 1H), 5.06 (dd,  $J = 1.8$  Hz, 9.0 Hz, 1H), 7.27-7.45 (m, 11 H); RMN de  $^{13}\text{C}$  (75.46 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 17.7, 18.4, 29.3, 51.9, 52.6, 57.3, 57.4, 79.2, 82.2, 83.8, 126.7, 127.2, 128.4, 128.5, 128.6, 128.8, 136.0, 136.8, 169.6, 170.5, 170.8; MS (EI)  $m/z$  %: 441 ( $\text{M}^+$ ).

***Bis-(R)*-MPA amidoéster de (2*S*,3*R*)-2-amino-3-hidroxibutanamida [(*R,R*)-98.9]**

$[\alpha]_D = -69.2$  ( $c = 0.012$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); RMN de  $^1\text{H}$  (399.97 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.27 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H), 3.3 (s, 3H), 3.4 (s, 3H), 4.45 (s, 1H), 4.49 (dd,  $J = 4.5$  Hz, 8.5 Hz, 1H), 4.76 (s, 1H), 5.26 (sa, 1H), 5.41-5.47 (m, 1H), 5.87 (sa, 1H), 7.30-7.45 (m, 10H); RMN de  $^{13}\text{C}$  (100.58 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 16.4, 55.1, 57.1, 57.3, 82.5, 83.2, 127.0, 127.2, 128.6, 128.7, 128.8, 136.1, 136.5, 169.2, 169.3, 170.0, 170.9; MS (IE)  $m/z$  %: 414 ( $\text{M}^+$ ).

***Bis-(S)*-MPA amidoéster de (2*S*,3*R*)-2-amino-3-hidroxibutanamida [(*S,S*)-98.9]**

$[\alpha]_D = +114.5$  ( $c = -0.010$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); RMN de  $^1\text{H}$  (399.97 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.93 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 3.38 (s, 6H), 4.54 (dd,  $J = 3.9$  Hz, 8.4 Hz, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 5.30 (dc,  $J = 3.9$  Hz, 6.3 Hz, 1H), 5.66 (sa, 1H), 6.33 (sa, 1H), 7.28-7.41 (m, 10H), 7.51 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H); RMN de  $^{13}\text{C}$  (125.77 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 15.8, 54.9, 57.1, 57.3, 70.9, 82.1, 83.6, 126.8, 127.1, 128.6, 128.7, 128.8, 136.0, 136.6, 169.3, 170.4, 171.2; MS (IE)  $m/z$  %: 414 ( $\text{M}^+$ ).

**Bis-(R)-MPA amidoéster de (1R,2R)-2-amino-1-fenilpropanol [(R,R)-98.10]**

$[\alpha]_D = -81.7$  ( $c = 0.002$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); **RMN de  $^1\text{H}$  (250.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 0.73 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 3.08 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 4.09 (s, 1H), 4.26-4.38 (m, 1H), 4.78 (s, 1H), 5.75 (d,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 6.56 (d,  $J = 9.4$  Hz, 1H), 7.15-7.48 (m, 15H); **RMN de  $^{13}\text{C}$  (62.90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 17.6, 48.2, 57.1, 57.4, 78.1, 82.5, 83.2, 126.8, 126.9, 127.2, 128.3, 128.5, 128.5, 128.8, 136.3, 137.0, 137.1, 169.7, 169.8; **MS (IE)  $m/z$  %:** 447 ( $\text{M}^+$ ).

**Bis-(S)-MPA amidoéster de (1R,2R)-2-amino-1-fenilpropanol [(S,S)-98.10]**

$[\alpha]_D = +75.6$  ( $c = 0.007$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); **RMN de  $^1\text{H}$  (250.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 1.00 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 3.28 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 4.25-4.41 (m, 1H), 4.48 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 5.61 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 6.67 (d,  $J = 9.4$  Hz, 1H), 6.92-7.26 (m, 15H); **RMN de  $^{13}\text{C}$  (62.90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 18.0, 48.4, 57.5, 57.6, 78.5, 82.6, 84.2, 126.6, 127.3, 127.8, 128.4, 128.5, 128.8, 128.9, 129.0, 129.1, 129.2, 136.9, 137.3, 169.7, 170.2; **MS (IE)  $m/z$  %:** 447 ( $\text{M}^+$ ).

**Bis-(R)-MPA amidoéster de (2S,3R)-2-amino-3-hidroxibutanoato de bencilo [(R,R)-98.11]**

$[\alpha]_D = -53.1$  ( $c = 0.013$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); **RMN de  $^1\text{H}$  (399.97 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 1.32 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 4.59 (d,  $J = 12.1$  Hz, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.73 (dd,  $J = 2.5$  Hz, 9.7 Hz, 1H), 4.81 (d, 12.1 Hz, 1H), 5.53 (dc,  $J = 2.5$  Hz, 6.4 Hz, 1H), 7.23 (d,  $J = 9.7$  Hz, 1H), 7.13-7.46 (m, 10H); **RMN de  $^{13}\text{C}$  (125.77 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 17.2, 54.8, 57.1, 57.3, 67.5, 71.7, 82.3, 83.7, 127.2, 127.4, 128.3, 128.4, 128.5, 128.6, 128.7, 128.8, 128.9, 134.7, 136.1, 136.5, 168.6, 169.5, 170.9; **MS (IE)  $m/z$  %:** 505 ( $\text{M}^+$ ).

**Bis-(S)-MPA amidoéster de (2S,3R)-2-amino-3-hidroxibutanoato de bencilo [(S,S)-98.11]**

$[\alpha]_D = +111.9$  ( $c = 0.021$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); **RMN de  $^1\text{H}$  (399.97 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 0.87 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 4.60 (s, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.78 (dd,  $J = 2.4$  Hz, 9.6 Hz, 1H), 5.05 (d,  $J = 12.1$  Hz, 1H), 5.11 (d,  $J = 12.1$  Hz, 1H), 5.43 (dc,  $J = 2.3$  Hz, 6.4 Hz, 1H), 7.28-7.41 (m, 15H); **RMN de  $^{13}\text{C}$  (100.58 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 16.1, 54.5, 57.2, 57.3, 67.7, 71.9, 82.0, 83.8, 126.6, 127.0, 128.4, 128.4, 128.5, 128.5, 128.6, 128.6, 128.7, 134.8, 136.0, 136.8, 169.1, 169.1, 171.1; **MS (IE)  $m/z$  %:** 505 ( $\text{M}^+$ ).

***Bis-(R)*-MPA amidoéster de (1*S*,2*S*)-2-amino-3-metoxi-1-fenilpropanol [(*R,R*)-101.1]**

$[\alpha]_D = -51.6$  ( $c = 0.015$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); RMN de  $^1\text{H}$  (250.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.09 (dd,  $J = 3.4$  Hz, 9.5 Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.27 (dd,  $J = 4.7$  Hz, 9.5 Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 4.27-4.39 (m, 1H), 4.39 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 5.92 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 6.80 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 6.99-7.39 (m, 15H); RMN de  $^{13}\text{C}$  (75.46 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 52.6, 57.4, 57.5, 59.4, 71.5, 75.9, 82.3, 84.3, 126.7, 127.4, 127.9, 128.4, 128.6, 128.8, 128.9, 128.9, 136.3, 137.1, 137.5, 169.5, 170.6; MS (IE)  $m/z$  %: 474 ( $\text{M}^+$ ).

***Bis-(S)*-MPA amidoéster de (1*S*,2*S*)-2-amino-3-metoxi-1-fenilpropanol [(*S,S*)-101.1]**

$[\alpha]_D = +91.5$  ( $c = 0.013$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); RMN de  $^1\text{H}$  (250.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.91 (d,  $J = 4.1$  Hz, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 4.11 (s, 1H), 4.34-4.44 (m, 1H), 4.83 (s, 1H), 6.09 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 6.95 (d,  $J = 9.4$  Hz, 1H), 7.26-7.55 (m, 15H); RMN de  $^{13}\text{C}$  (62.90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 52.7, 57.5, 57.7, 59.3, 71.3, 75.5, 82.9, 83.7, 127.3, 127.4, 127.8, 128.7, 128.8, 128.9, 129.0, 129.1, 129.1, 136.8, 137.5, 137.6, 170.1, 170.5; MS (IE)  $m/z$  %: 474 ( $\text{M}^+$ ).

***Bis-(R)*-MPA amidoéster de (2*S*,3*R*)-2-amino-3-hidroxi-4,4-dimetilpentanoato de metilo [(*R,R*)-101.2]**

$[\alpha]_D = -31.4$  ( $c = 0.007$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); RMN de  $^1\text{H}$  (500.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.940 (s, 9H), 3.34 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 4.52 (s, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.87 (dd,  $J = 0.5$  Hz, 9.7 Hz, 1H), 5.19 (d,  $J = 0.5$  Hz, 1H), 7.06 (d,  $J = 9.5$  Hz, 1H), 7.29-7.50 (m, 10H); RMN de  $^{13}\text{C}$  (125.77 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 26.1, 35.2, 50.6, 52.6, 57.1, 57.5, 79.3, 82.6, 83.8, 127.1, 127.5, 128.5, 128.6, 128.8, 128.9, 136.1, 136.6, 169.0, 169.6, 170.3, 170.4; MS (IE)  $m/z$  %: 471 ( $\text{M}^+$ ).

***Bis-(S)*-MPA amidoéster de (2*S*,3*R*)-2-amino-3-hidroxi-4,4-dimetilpentanoato de metilo [(*S,S*)-101.2]**

$[\alpha]_D = +136.9$  ( $c = 0.007$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); RMN de  $^1\text{H}$  (500.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.56 (s, 9H), 3.46 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 4.69 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.87 (dd,  $J = 0.9$  Hz, 9.7 Hz, 1H), 5.07 (d,  $J = 1.0$  Hz, 1H), 7.20 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 7.29-7.48 (m, 10H); RMN de  $^{13}\text{C}$  (125.77 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 25.8, 35.0, 50.8, 52.9, 57.5, 57.7, 79.5, 82.3, 83.8, 126.6, 127.2, 128.4, 128.4, 128.7, 128.9, 136.2, 136.3, 169.6, 170.3, 171.2; MS (IE)  $m/z$  %: 471 ( $\text{M}^+$ ).



***Bis-(R)-MPA amidoéster de (2S,3S)-2-amino-3-hidroxi-butanoato de metilo [(R,R)-102.1]***

$[\alpha]_D = -40.9$  ( $c = 0.007$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); **RMN de  $^1\text{H}$  (500.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 1.19 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 4.63 (s, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.81 (dd,  $J = 3.5$  Hz, 8.7 Hz, 1H), 5.28 (dc,  $J = 3.7$  Hz, 6.5 Hz, 1H), 7.30-7.47 (m, 11H); **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75.46 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 15.9, 52.5, 54.9, 57.1, 57.4, 71.4, 82.2, 83.6, 127.1, 128.4, 128.5, 128.6, 136.0, 136.5, 169.0, 169.9, 170.3; **MS (EI)  $m/z$  %:** 413 ( $\text{M}^+$ ).

***Bis-(S)-MPA amidoéster de (2S,3S)-2-amino-3-hidroxi-butanoato de metilo [(S,S)-102.1]***

$[\alpha]_D = +84.8$  ( $c = 0.012$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); **RMN de  $^1\text{H}$  (500.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 1.31 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 4.54 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.72 (dd,  $J = 3.9$  Hz, 9.0 Hz, 1H), 5.06 (dc,  $J = 4.2$  Hz, 6.5 Hz, 1H), 7.21-7.47 (m, 11H); **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75.46 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 16.7, 52.4, 54.6, 57.0, 57.2, 72.0, 82.2, 83.5, 126.9, 127.0, 128.4, 128.5, 128.6, 128.6, 135.9, 136.5, 169.0, 169.7, 170.2; **MS (EI)  $m/z$  %:** 413 ( $\text{M}^+$ ).

***Bis-(R)-MPA amidoéster de (1S,2R)-2-amino-1,2-difeniletanol [(R,R)-102.2]***

$[\alpha]_D = -58.5$  ( $c = 0.002$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); **RMN de  $^1\text{H}$  (250.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 3.30 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 4.57 (s, 1H), 4.83 (s, 1H), 5.44 (dd,  $J = 5.1$  Hz, 9.2 Hz, 1H), 6.15 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 6.72 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 6.72-7.34 (m, 20H); **RMN de  $^{13}\text{C}$  (62.90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 56.1, 57.4, 57.5, 78.0, 82.5, 83.8, 127.1, 127.3, 127.7, 127.9, 128.4, 128.6, 128.7, 128.9, 128.9, 129.0, 135.3, 136.0, 136.6, 136.7, 169.4, 169.8; **MS (IE)  $m/z$  %:** 509 ( $\text{M}^+$ ).

***Bis-(S)-MPA amidoéster de (1S,2R)-2-amino-1,2-difeniletanol [(S,S)-102.2]***

$[\alpha]_D = +50.9$  ( $c = 0.002$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); **RMN de  $^1\text{H}$  (250.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 3.24 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 4.47 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 5.35 (dd,  $J = 6.0$  Hz, 9.4 Hz, 1H), 6.12 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 6.86 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 7.01-7.34 (m, 20H); **RMN de  $^{13}\text{C}$  (62.90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 55.9, 57.0, 57.4, 77.8, 82.7, 83.7, 127.4, 127.6, 127.7, 128.1, 128.6, 128.9, 129.1, 136.0, 136.1, 136.6, 136.8, 169.4, 169.5; **MS (IE)  $m/z$  %:** 509 ( $\text{M}^+$ ).

***Bis-(R)*-MPA amidoéster de (3*S*,4*R*)-4-amino-3-hidroxi-6-metilheptanoato de metilo [(*R,R*)-102.3]**

$[\alpha]_D = -56.5$  ( $c = 0.007$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); **RMN de  $^1\text{H}$  (500.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 0.70 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 0.81 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 1.17 (ddd,  $J = 3.7$  Hz, 9.7 Hz, 13.7 Hz, 1H), 1.27 (ddd,  $J = 4.5$  Hz, 10.8 Hz, 13.9 Hz, 1H), 1.37-1.45 (m, 1H), 2.51 (dd,  $J = 6.9$  Hz, 14.4 Hz, 1H), 2.55 (dd,  $J = 3.7$  Hz, 14.5 Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 4.17-4.23 (m, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.77 (s, 1H), 5.31 (dt,  $J = 5.2$  Hz, 8.3 Hz), 6.56 (d,  $J = 9.8$  Hz, 1H), 7.29-7.44 (m, 10H); **RMN de  $^{13}\text{C}$  (125.77 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 21.2, 23.3, 24.6, 35.9, 39.2, 48.9, 51.7, 57.2, 57.5, 73.2, 82.5, 83.7, 126.8, 127.1, 128.4, 128.5, 128.5, 128.6, 136.1, 136.8, 169.9, 170.0, 170.4; **MS (IE)  $m/z$  %:** 485 ( $\text{M}^+$ ).

***Bis-(S)*-MPA amidoéster de (3*S*,4*R*)-4-amino-3-hidroxi-6-metilheptanoato de metilo [(*S,S*)-102.3]**

$[\alpha]_D = +122.0$  ( $c = 0.005$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); **RMN de  $^1\text{H}$  (500.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 0.68 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H), 0.71 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 0.79 (ddd,  $J = 3.0$  Hz, 10.4 Hz, 13.6 Hz, 1H), 0.99 (ddd,  $J = 3.6$  Hz, 11.2 Hz, 14.2 Hz, 1H), 1.36-1.44 (m, 1H), 2.40 (dd,  $J = 4.0$  Hz, 15.7 Hz, 1H), 2.48 (dd,  $J = 8.9$  Hz, 15.7 Hz, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.97-4.03 (m, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 5.16 (ddd,  $J = 4.0$  Hz, 6.3 Hz, 9.0 Hz, 1H), 6.40 (d,  $J = 9.8$  Hz), 7.29-7.44 (m, 10H); **RMN de  $^{13}\text{C}$  (125.77 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 21.0, 23.4, 24.3, 36.7, 38.7, 49.0, 51.9, 56.9, 57.4, 73.0, 82.2, 83.6, 127.0, 127.3, 128.5, 128.6, 128.7, 128.8, 136.3, 136.7, 169.7, 170.4; **MS (IE)  $m/z$  %:** 485 ( $\text{M}^+$ ).

***Bis-(R)*-MPA amidoéster de (3*S*,4*R*)-4-amino-3-hidroxi-5-fenilpentanoato de metilo [(*R,R*)-102.4]**

$[\alpha]_D = -59.7$  ( $c = 0.011$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); **RMN de  $^1\text{H}$  (500.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 2.54 (dd,  $J = 8.5$  Hz, 15.9 Hz, 1H), 2.60 (dd,  $J = 4.4$  Hz, 16.2 Hz, 1H), 2.60 (dd,  $J = 4.1$  Hz, 14.1 Hz, 1H), 2.92 (dd,  $J = 4.7$  Hz, 14.3 Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 4.47 (s, 1H), 4.46-4.52 (m, 1H), 4.76 (s, 1H), 5.41 (ddd,  $J = 4.6$  Hz, 5.9 Hz, 8.5 Hz, 1H), 6.70 (d,  $J = 9.5$  Hz, 1H), 6.85-7.49 (m, 15H); **RMN de  $^{13}\text{C}$  (100.58 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 36.2, 36.3, 51.4, 51.7, 57.0, 57.5, 72.8, 82.4, 83.6, 126.6, 127.1, 127.1, 128.4, 128.5, 128.6, 128.7, 129.0, 136.0, 136.5, 136.5, 169.9, 170.0, 170.3; **MS (IE)  $m/z$  %:** 519 ( $\text{M}^+$ ).

***Bis-(S)-MPA amidoéster de (3S,4R)-4-amino-3-hidroxi-5-fenilpentanoato de metilo [(S,S)-102.4]***

$[\alpha]_D = +76.2$  ( $c = 0.008$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); **RMN de  $^1\text{H}$  (500.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 2.22 (dd,  $J = 9.8$  Hz, 14.1 Hz, 1H), 2.32 (dd,  $J = 4.0$  Hz, 14.8 Hz, 1H), 2.36 (dd,  $J = 6.6$  Hz, 14.8 Hz, 1H), 2.49 (dd,  $J = 4.4$  Hz, 14.1 Hz, 1H), 3.07 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 4.10 (ddt,  $J = 4.4$  Hz, 6.2 Hz, 9.6 Hz), 4.20 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 5.07 (ddd,  $J = 5.1$  Hz, 6.3 Hz, 7.6 Hz, 1H), 6.30 (d,  $J = 9.4$  Hz, 1H), 6.79-7.36 (m, 15H); **RMN de  $^{13}\text{C}$  (100.58 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 35.5, 36.8, 51.8, 51.9, 57.2, 57.4, 72.3, 82.3, 83.5, 126.7, 126.8, 127.3, 128.4, 128.5, 128.8, 129.0, 129.1, 136.3, 136.5, 136.6, 169.7, 170.3, 170.4; **MS (IE)  $m/z$  %:** 519 ( $\text{M}^+$ ).

***Bis-(R)-MPA amidoéster de (1R,2S)-2-amino-1-fenilpropanol [(R,R)-102.5]***

$[\alpha]_D = -97.8$  ( $c = 0.006$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); **RMN de  $^1\text{H}$  (250.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 0.89 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 3.23 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 4.28-4.42 (m, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 5.78 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 6.50 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 7.08-7.52 (m, 15H); **RMN de  $^{13}\text{C}$  (62.90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 14.9, 48.0, 56.8, 57.5, 78.1, 82.6, 83.6, 126.8, 127.5, 127.6, 128.5, 128.8, 128.9, 129.2, 129.2, 136.7, 169.5, 169.6; **MS (IE)  $m/z$  %:** 447 ( $\text{M}^+$ ).

***Bis-(S)-MPA amidoéster de (1R,2S)-2-amino-1-fenilpropanol [(S,S)-102.5]***

$[\alpha]_D = +54.6$  ( $c = 0.011$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); **RMN de  $^1\text{H}$  (250.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 0.99 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 4.31-4.43 (m, 1H), 4.55 (s, 1H), 4.91 (s, 1H), 5.95 (d,  $J = 3.7$  Hz, 1H), 6.65 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 6.93-7.47 (m, 15H); **RMN de  $^{13}\text{C}$  (62.90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 15.3, 48.7, 57.7, 57.8, 78.1, 83.0, 84.1, 126.5, 127.3, 127.8, 128.4, 128.6, 128.8, 128.9, 129.1, 129.3, 136.6, 136.8, 137.3, 169.9, 170.4; **MS (IE)  $m/z$  %:** 447 ( $\text{M}^+$ ).

***Bis-(R)-MPA amidoéster de (3R,4S)-4-amino-3-hidroxi-5-fenilpentanoato de metilo [(R,R)-102.6]***

$[\alpha]_D = -73.2$  ( $c = 0.008$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); **RMN de  $^1\text{H}$  (500.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 2.22 (dd,  $J = 9.8$  Hz, 14.1 Hz, 1H), 2.32 (dd,  $J = 4.0$  Hz, 14.8 Hz, 1H), 2.36 (dd,  $J = 6.6$  Hz, 14.8 Hz, 1H), 2.49 (dd,  $J = 4.4$  Hz, 14.1 Hz, 1H), 3.07 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 4.10 (ddt,  $J = 4.4$  Hz, 6.2 Hz, 9.6 Hz), 4.20 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 5.07 (ddd,  $J = 5.1$  Hz, 6.3 Hz, 7.6 Hz, 1H), 6.30 (d,  $J = 9.4$  Hz, 1H), 6.79-7.36 (m, 15H); **RMN de  $^{13}\text{C}$  (100.58 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 35.5, 36.8, 51.8, 51.9, 57.2, 57.4, 72.3, 82.3, 83.5, 126.7, 126.8, 127.3,

128.4, 128.5, 128.8, 129.0, 129.1, 136.3, 136.5, 136.6, 169.7, 170.3, 170.4 ; **MS (IE) m/z** %: 519 ( $M^+$ ).

***Bis-(S)-MPA amidoéster de (3R,4S)-4-amino-3-hidroxi-5-fenilpentanoato de metilo [(S,S)-102.6]***

$[\alpha]_D = +62.7$  ( $c = 0.011$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); **RMN de  $^1\text{H}$  (500.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 2.54 (dd,  $J = 8.5$  Hz, 15.9 Hz, 1H), 2.60 (dd,  $J = 4.4$  Hz, 16.2 Hz, 1H), 2.60 (dd,  $J = 4.1$  Hz, 14.1 Hz, 1H), 2.92 (dd,  $J = 4.7$  Hz, 14.3 Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 4.47 (s, 1H), 4.46-4.52 (m, 1H), 4.76 (s, 1H), 5.41 (ddd,  $J = 4.6$  Hz, 5.9 Hz, 8.5 Hz, 1H), 6.70 (d,  $J = 9.5$  Hz, 1H), 6.85-7.49 (m, 15H); **RMN de  $^{13}\text{C}$  (100.58 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 36.2, 36.3, 51.4, 51.7, 57.0, 57.5, 72.8, 82.4, 83.6, 126.6, 127.1, 127.1, 128.4, 128.5, 128.6, 128.7, 129.0, 136.0, 136.5, 136.5, 169.9, 170.0, 170.3; **MS (IE) m/z %:** 519 ( $M^+$ ).

#### **DATOS ESPECTROSCÓPICOS DE LOS *BIS*-DERIVADOS DE 9-AMA DE 1,2-AMINOALCOHOLES SECUNDARIO/SECUNDARIO**

***Bis-(R)-9-AMA amidoéster de (2S,3R)-2-amino-3-hidroxibutanoato de metilo [(R,R)-104.1]***

$[\alpha]_D = -222.3$  ( $c = 0.005$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); **RMN de  $^1\text{H}$  (500.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 1.37 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 2.57 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 4.53 (dd,  $J = 2.2$  Hz, 9.7 Hz, 1H), 5.47 (dc,  $J = 2.3$  Hz, 6.4 Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 7.05 (d,  $J = 9.7$  Hz, 1H), 7.37-8.63 (m, 18H); **RMN de  $^{13}\text{C}$  (125.77 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 17.1, 51.5, 54.6, 56.8, 57.4, 71.9, 77.3, 77.4, 124.8, 125.1, 126.4, 126.6, 126.7, 126.9, 129.1, 129.3, 129.3, 129.4, 130.4, 131.4, 131.6, 168.2, 169.6, 171.2; **MS (IE) m/z %:** 629 ( $M^+$ ).

***Bis-(S)-9-AMA amidoéster de (2S,3R)-2-amino-3-hidroxibutanoato de metilo [(S,S)-104.1]***

$[\alpha]_D = +283.6$  ( $c = 0.011$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); **RMN de  $^1\text{H}$  (500.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 0.75 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 3.10 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.74 (dd,  $J = 1.9$  Hz, 9.6 Hz, 1H), 5.52 (dc,  $J = 1.8$  Hz, 6.3 Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 7.42 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 7.27-8.60 (m, 18H); **RMN de  $^{13}\text{C}$  (125.77 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 16.6, 52.9, 54.8, 56.7, 57.5, 72.1, 77.0, 77.7, 123.7, 124.7, 125.1, 126.1, 126.6, 126.8, 126.9, 129.1, 129.2, 129.4, 130.5, 131.3, 131.5, 170.1, 170.2, 171.1; **MS (IE) m/z %:** 629 ( $M^+$ ).

***Bis-(R)-9-AMA amidoéster de (1R,2R)-2-amino-1-fenilpropanol [(R,R)-104.2]***

$[\alpha]_D = -124.8$  ( $c = 0.015$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); **RMN de  $^1\text{H}$  (250.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 0.45 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 2.85 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 4.10-4.24 (m, 1H), 5.40 (s, 1H), 5.89 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.52 (d,  $J = 9.5$  Hz, 1H), 7.22-8.73 (m, 23H); **RMN de  $^{13}\text{C}$  (62.90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 17.0, 48.2, 56.5, 57.6, 77.4, 77.9, 123.9, 124.7, 125.2, 125.9, 126.6, 126.8, 127.0, 127.4, 128.4, 128.5, 128.9, 129.1, 129.3, 129.4, 130.5, 131.0, 131.3, 131.5, 137.1, 169.7, 170.3; **MS (IE)  $m/z$  %:** 647 ( $\text{M}^+$ ).

***Bis-(S)-9-AMA amidoéster de (1R,2R)-2-amino-1-fenilpropanol [(S,S)-104.2]***

$[\alpha]_D = +132.6$  ( $c = 0.013$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); **RMN de  $^1\text{H}$  (250.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 0.97 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 3.06 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 4.13-4.27 (m, 1H), 5.73 (d,  $J = 6.1$  Hz, 1H), 5.89 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 6.79 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 6.26-8.48 (m, 23H); **RMN de  $^{13}\text{C}$  (62.90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 17.5, 48.0, 56.8, 56.9, 76.4, 78.2, 78.8, 124.2, 124.9, 125.9, 126.3, 127.3, 127.6, 127.7, 128.7, 129.0, 129.1, 130.5, 131.0, 131.2, 131.3, 136.2, 169.6, 170.2; **MS (IE)  $m/z$  %:** 647 ( $\text{M}^+$ ).

***Bis-(R)-9-AMA amidoéster de (2S,3R)-2-amino-3-hidroxibutanoato de bencilo [(R,R)-104.3]***

$[\alpha]_D = -214.8$  ( $c = 0.014$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); **RMN de  $^1\text{H}$  (399.97 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 1.35 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.53 (d,  $J = 12.2$  Hz, 1H), 4.11 (d,  $J = 12.2$  Hz, 1H), 4.58 (dd,  $J = 2.2$  Hz, 9.7 Hz, 1H), 5.49 (dc,  $J = 2.2$  Hz, 6.4 Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 7.11 (d,  $J = 9.7$  Hz, 1H), 6.82-8.65 (m, 23H); **RMN de  $^{13}\text{C}$  (100.58 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 17.1, 54.7, 56.8, 57.4, 66.6, 72.1, 77.3, 77.4, 124.8, 125.0, 126.5, 126.6, 126.7, 126.9, 127.9, 128.1, 128.3, 129.1, 129.3, 129.3, 129.5, 130.4, 131.3, 131.6, 134.7, 167.5, 169.7, 171.4; **MS (IE)  $m/z$  %:** 705 ( $\text{M}^+$ ).

***Bis-(S)-9-AMA amidoéster de (2S,3R)-2-amino-3-hidroxibutanoato de bencilo [(S,S)-104.3]***

$[\alpha]_D = +179.6$  ( $c = 0.017$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); **RMN de  $^1\text{H}$  (399.97 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 0.72 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 3.02 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 4.77 (dd,  $J = 1.9$  Hz, 9.6 Hz, 1H), 5.20 (d,  $J = 12.1$  Hz, 1H), 5.26 (d,  $J = 12.3$  Hz, 1H), 5.53 (dc,  $J = 1.8$  Hz, 6.4 Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 7.23-8.50 (m, 23H); **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75.46 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 16.4, 54.8, 56.6, 57.2, 67.8, 72.3, 76.7, 77.6, 123.6, 124.6, 124.8, 125.1, 126.1, 126.6, 126.7, 126.8, 128.7, 129.0, 129.2, 129.3, 130.4, 131.2, 131.5, 135.2, 169.4, 169.9, 171.1; **MS (IE)  $m/z$  %:** 705 ( $\text{M}^+$ ).

## DATOS ESPECTROSCÓPICOS DE LOS ACETATOS Y DIBENZOATOS DE LOS $\beta$ -AMINOALCOHOLES QUIRALES EN POSICIÓN $\beta$

### Diacetato del (*S*)-2-aminopropanol (107.1)

$[\alpha]_D = -37.6$  ( $c = 0.004$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); RMN de  $^1\text{H}$  (250.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.18 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.98 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 4.01 (dd,  $J = 4.4$  Hz, 11.2 Hz, 1H), 4.11 (dd,  $J = 5.5$  Hz, 11.2 Hz, 1H), 4.20-4.36 (m, 1H), 5.72 (sa, 1H); RMN de  $^{13}\text{C}$  (62.90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 17.3, 20.8, 23.4, 44.3, 66.9, 169.5, 171.1; MS (IE)  $m/z$  %: 159 ( $\text{M}^+$ ).

### Amida de (*R*)-MPA del acetato de (*S*)-2-aminopropilo [(*R*)-107.2]

$[\alpha]_D = -62.1$  ( $c = 0.003$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); RMN de  $^1\text{H}$  (250.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.23 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.92 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.98 (dd,  $J = 4.6$  Hz, 11.2 Hz, 1H), 4.08 (dd,  $J = 6.6$  Hz, 11.2 Hz, 1H), 4.22-4.38 (m, 1H), 4.60 (s, 1H), 6.75 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.31-7.40 (m, 5H); RMN de  $^{13}\text{C}$  (62.90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 17.3, 20.6, 43.7, 57.1, 66.7, 83.7, 127.0, 128.4, 128.5, 137.0, 170.1, 171.0; MS (IE)  $m/z$  %: 265 ( $\text{M}^+$ ).

### Amida de (*S*)-MPA del acetato de (*S*)-2-aminopropilo [(*S*)-107.2]

$[\alpha]_D = +53.7$  ( $c = 0.006$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); RMN de  $^1\text{H}$  (250.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.17 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 2.10 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 4.11 (d,  $J = 5.0$  Hz, 2H), 4.20-4.35 (m, 1H), 4.60 (s, 1H), 6.80 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.31-7.40 (m, 5H); RMN de  $^{13}\text{C}$  (75.46 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 17.3, 20.8, 43.8, 57.2, 66.9, 83.7, 126.9, 128.4, 128.5, 136.9, 170.1, 171.0; MS (IE)  $m/z$  %: 265 ( $\text{M}^+$ ).

### Éster de (*R*)-MPA de la acetamida de (*S*)-2-aminopropanol [(*R*)-107.3]

$[\alpha]_D = -82.6$  ( $c = 0.004$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); RMN de  $^1\text{H}$  (250.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.03 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 1.78 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 4.07 (dd,  $J = 5.1$  Hz, 10.9 Hz, 1H), 4.16 (dd,  $J = 3.7$  Hz, 11.2 Hz, 1H), 4.06-4.28 (m, 1H), 4.80 (s, 1H), 5.22 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 7.35-7.48 (m, 5H); RMN de  $^{13}\text{C}$  (75.46 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 17.1, 23.2, 44.3, 57.3, 67.1, 82.3, 127.1, 128.7, 128.9, 136.3, 169.3, 170.7; MS (IE)  $m/z$  %: 265 ( $\text{M}^+$ ).

### Éster de (*S*)-MPA de la acetamida de (*S*)-2-aminopropanol [(*S*)-107.3]

$[\alpha]_D = +18.2$  ( $c = 0.006$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); RMN de  $^1\text{H}$  (250.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.01 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 1.81 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 4.07 (dd,  $J = 4.0$  Hz, 10.9 Hz, 1H), 4.13-4.30 (m, 2H), 4.80 (s, 1H), 5.31 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 7.34-7.47 (m, 5H); RMN de  $^{13}\text{C}$

(100.58 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 17.1, 23.2, 44.3, 57.4, 67.2, 82.4, 127.0, 128.7, 128.9, 136.2, 169.3, 170.8; MS (IE) m/z %: 265 (M<sup>+</sup>).

**Dibenzoato del (S)-2-aminopropanol (112.1)**

$[\alpha]_D = -20.5$  (c = 0.009, CHCl<sub>3</sub>); RMN de <sup>1</sup>H (399.97 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 1.36 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 4.39 (dd, J = 4.3 Hz, 11.3 Hz, 1H), 4.48 (dd, J = 6.2 Hz, 11.3 Hz, 1H), 4.57-4.67 (m, 1H), 6.60 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.37-8.05 (m, 10H); RMN de <sup>13</sup>C (100.58 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 17.4, 45.4, 67.5, 126.9, 128.4, 128.5, 129.6, 129.6, 131.4, 133.2, 134.4, 166.9, 167.0; MS (IE) m/z %: 283 (M<sup>+</sup>).

**DATOS ESPECTROSCÓPICOS DE LOS BIS-DERIVADOS DE MPA DE LOS  $\beta$ -AMINOALCOHOLES QUIRALES EN POSICIÓN  $\beta$**

***Bis-(R)-MPA amidoéster de (S)-2-aminopropanol [(R,R)-81.1]***

$[\alpha]_D = -162.7$  (c = 0.010, CHCl<sub>3</sub>); RMN de <sup>1</sup>H (300.07 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 1.11 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 4.01 (dd, J = 4.6 Hz, 11.1 Hz, 1H), 4.10 (dd, J = 5.2 Hz, 11.1 Hz, 1H), 4.16-4.29 (m, 1H), 4.55 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 6.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.28-7.43 (m, 10H); RMN de <sup>13</sup>C (62.90 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 17.0, 43.6, 57.0, 58.1, 67.3, 82.3, 83.7, 127.1, 127.1, 128.5, 128.6, 128.7, 128.8, 136.2, 136.9, 170.0, 171.1; MS (IE) m/z %: 371 (M<sup>+</sup>).

***Bis-(S)-MPA amidoéster de (S)-2-aminopropanol [(S,S)-81.1]***

$[\alpha]_D = +79.5$  (c = 0.013, CHCl<sub>3</sub>); RMN de <sup>1</sup>H (300.07 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 0.97 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 4.10-4.28 (m, 3H), 4.46 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 6.66 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.32-7.49 (m, 10H); RMN de <sup>13</sup>C (62.90 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 17.4, 44.2, 57.5, 57.8, 67.6, 82.8, 83.9, 127.4, 127.6, 128.8, 128.9, 129.1, 129.2, 136.7, 137.3, 170.3, 171.0; MS (IE) m/z %: 371 (M<sup>+</sup>).

***Bis-(R)-MPA amidoéster de (S)-2-aminobutanol [(R,R)-78.1]***

$[\alpha]_D = -119.4$  (c = 0.026, CHCl<sub>3</sub>); RMN de <sup>1</sup>H (300.07 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 0.89 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.40-1.52 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 4.00-4.09 (m, 2H), 4.14 (dd, J = 6.9 Hz, 12.7 Hz, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 6.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.26-7.42 (m, 10H); RMN de <sup>13</sup>C (62.90 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 10.7, 24.8, 49.4, 57.4,

57.7, 66.3, 82.6, 84.1, 127.4, 127.6, 128.8, 128.9, 129.1, 129.2, 136.6, 137.4, 170.7, 170.9; MS (IE) m/z %: 385 ( $M^+$ ).

***Bis-(S)*-MPA amidoéster de (S)-2-aminobutanol [(S,S)-78.1]**

$[\alpha]_D = +45.7$  ( $c = 0.026$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); RMN de  $^1\text{H}$  (250.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.74 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.15-1.45 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.97-4.11 (m, 1H), 4.14 (dd,  $J = 3.8$  Hz, 11.3 Hz, 1H), 4.24 (dd,  $J = 5.6$  Hz, 11.3 Hz, 1H), 4.47 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 6.60 (d, 9.1 Hz, 1H), 7.26-7.42 (m, 10H); RMN de  $^{13}\text{C}$  (100.58 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 10.1, 24.4, 49.1, 57.1, 57.4, 66.0, 82.4, 83.7, 126.9, 127.1, 128.4, 128.5, 128.7, 128.8, 136.3, 137.0, 170.2, 170.6; MS (IE) m/z %: 385 ( $M^+$ ).

***Bis-(R)*-MPA amidoéster de (S)-2-amino-3-fenilpropanol [(R,R)-81.2]**

$[\alpha]_D = -102.8$  ( $c = 0.013$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); RMN de  $^1\text{H}$  (399.97 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.69 (dd, 7.5 Hz, 13.8 Hz, 1H), 2.77 (dd,  $J = 6.8$  Hz, 13.8 Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 4.03 (dd,  $J = 4.7$  Hz, 11.3 Hz, 1H), 4.07 (dd,  $J = 4.8$  Hz, 11.3 Hz, 1H), 4.29-4.38 (m, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.73 (s, 3H), 6.71 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.02-7.46 (m, 15H); RMN de  $^{13}\text{C}$  (62.90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 37.5, 49.3, 57.6, 57.8, 65.3, 82.7, 84.1, 127.2, 127.3, 127.6, 128.9, 129.0, 129.0, 129.2, 129.3, 129.6, 136.6, 137.1, 137.2, 170.6, 170.8; MS (IE) m/z %: 447 ( $M^+$ ).

***Bis-(S)*-MPA amidoéster de (S)-2-amino-3-fenilpropanol [(S,S)-81.2]**

$[\alpha]_D = +51.5$  ( $c = 0.009$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); RMN de  $^1\text{H}$  (399.97 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.54 (dd,  $J = 7.3$  Hz, 13.8 Hz, 1H), 2.61 (dd,  $J = 7.4$  Hz, 13.8 Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 4.13 (dd,  $J = 4.0$  Hz, 11.2 Hz, 1H), 4.17 (dd,  $J = 4.6$  Hz, 11.2 Hz, 1H), 4.34-4.42 (m, 1H), 4.46 (s, 1H), 4.84 (s, 1H), 6.70 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 6.88-7.52 (m, 15H); RMN de  $^{13}\text{C}$  (62.90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 37.5, 49.2, 57.5, 57.8, 65.7, 82.8, 84.1, 127.1, 127.4, 127.7, 128.9, 128.9, 129.0, 129.2, 129.3, 129.5, 136.8, 136.9, 137.1, 170.4, 170.8; MS (IE) m/z %: 447 ( $M^+$ ).

***Bis-(R)*-MPA amidoéster de (S)-2-amino-4-metiltiobutanol [(R,R)-81.3]**

$[\alpha]_D = -105.9$  ( $c = 0.027$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); RMN de  $^1\text{H}$  (399.97 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.68-1.74 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 2.39-2.52 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 4.06 (dd,  $J = 4.4$  Hz, 11.2 Hz, 1H), 4.15 (dd,  $J = 4.9$  Hz, 11.2 Hz, 1H), 4.18-4.26 (m, 1H), 4.56-4.70 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 6.72 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.26-7.43 (m, 10H); RMN de  $^{13}\text{C}$  (75.46 MHz,



**CDCl<sub>3</sub> δ (ppm):** 15.8, 30.7, 31.2, 47.6, 57.4, 57.7, 66.3, 82.6, 84.0, 127.4, 127.5, 128.9, 129.0, 129.1, 129.2, 136.5, 137.2, 170.8, 170.8; **MS (IE) m/z %:** 431 (M<sup>+</sup>).

***Bis-(S)-MPA amidoéster de (S)-2-amino-4-metiltiobutanol [(S,S)-81.3]***

**[α]<sub>D</sub> = +53.7** (c = 0.018, CHCl<sub>3</sub>); **RMN de <sup>1</sup>H (399.97 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 1.45-1.54 (m, 1H), 1.57-1.64 (m, 1H), 1.92 (s, 3H), 2.22 (dd, J = 7.4 Hz, 14.4 Hz, 1H), 2.28 (dd, J = 5.8 Hz, 14.4 Hz, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 4.16 (dd, J = 3.4 Hz, 10.6 Hz, 1H), 4.18-4.26 (m, 1H), 4.28 (dd, J = 4.9 Hz, 10.6 Hz, 1H), 4.49 (s, 3H), 4.82 (s, 3H), 6.67 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.30-7.48 (m, 10H); **RMN de <sup>13</sup>C (75.46 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 15.8, 30.5, 31.4, 47.5, 57.5, 57.8, 66.4, 82.8, 84.0, 127.2, 127.5, 128.9, 129.0, 129.2, 129.3, 136.6, 137.3, 170.7, 170.9; **MS (IE) m/z %:** 431 (M<sup>+</sup>).

***Bis-(R)-MPA amidoéster de (S)-2-amino-3-metilpentanol [(R,R)-115.1]***

**[α]<sub>D</sub> = -115.8** (c = 0.022, CHCl<sub>3</sub>); **RMN de <sup>1</sup>H (250.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 0.85 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 0.87 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.01-1.19 (m, 1H), 1.36-1.55 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.91-4.07 (m, 1H), 4.04 (dd, J = 3.8 Hz, 11.8 Hz, 1H), 4.18 (dd, J = 5.8 Hz, 11.3 Hz, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 6.67 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.27-7.37 (m, 10H); **RMN de <sup>13</sup>C (100.58 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 11.1, 15.3, 25.1, 35.6, 51.4, 57.0, 57.1, 64.6, 82.1, 83.6, 126.9, 127.0, 128.3, 128.4, 128.5, 128.6, 136.0, 136.9, 170.1, 170.4; **MS (IE) m/z %:** 413 (M<sup>+</sup>).

***Bis-(S)-MPA amidoéster de (S)-2-amino-3-metilpentanol [(S,S)-115.1]***

**[α]<sub>D</sub> = +47.4** (c = 0.023, CHCl<sub>3</sub>); **RMN de <sup>1</sup>H (300.07 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 0.73 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 0.74 (t, J = 6.5 Hz, 3H), 0.88-1.04 (m, 1H), 1.22-1.37 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.95-4.03 (m, 1H), 4.17 (dd, J = 3.6 Hz, 11.4 Hz, 1H), 4.28 (dd, J = 6.2 Hz, 11.4 Hz, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.81 (s, 1H), 6.63 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.34-7.48 (m, 10H); **RMN de <sup>13</sup>C (100.58 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 11.0, 15.2, 25.1, 35.8, 51.5, 57.0, 57.4, 64.8, 82.3, 83.7, 126.8, 127.1, 128.3, 128.5, 128.6, 128.7, 136.3, 137.0, 170.0, 170.6; **MS (IE) m/z %:** 413 (M<sup>+</sup>).

***Bis-(R)-MPA amidoéster de (S)-2-amino-3,3-dimetilbutanol [(R,R)-81.4]***

**[α]<sub>D</sub> = -105.5** (c = 0.014, CHCl<sub>3</sub>); **RMN de <sup>1</sup>H (399.97 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 0.94 (s, 9H), 3.27 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.97 (ddd, J = 3.9 Hz, 7.6 Hz, 10.5 Hz, 1H), 4.11 (dd, J = 3.9 Hz, 11.4 Hz, 1H), 4.16 (dd, J = 7.6 Hz, 11.4 Hz, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 6.72 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 7.26-7.39 (m, 10H); **RMN de <sup>13</sup>C (100.58 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ**

(ppm): 26.7, 54.8, 57.1, 57.3, 64.4, 82.0, 83.7, 126.9, 127.1, 128.3, 128.5, 128.6, 128.6, 135.9, 137.1, 170.3, 170.5; **MS (IE) m/z %**: 413 ( $M^+$ ).

***Bis-(S)*-MPA amidoéster de (*S*)-2-amino-3,3-dimetilbutanol [(*S,S*)-81.4]**

$[\alpha]_D = +46.7$  ( $c = 0.019$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); **RMN de  $^1\text{H}$  (500.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)**: 0.81 (s, 9H), 3.17 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 4.03 (ddd,  $J = 3.5$  Hz, 8.4 Hz, 10.3 Hz, 1H), 4.17 (dd,  $J = 8.4$  Hz, 11.4 Hz, 1H), 4.31 (dd,  $J = 3.5$  Hz, 11.4 Hz, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.79 (s, 1H), 6.62 (d,  $J = 10.3$  Hz, 1H), 7.29-7.47 (m, 10H); **RMN de  $^{13}\text{C}$  (100.58 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)**: 26.5, 29.6, 54.8, 56.9, 57.4, 64.4, 82.3, 83.6, 126.8, 127.3, 128.3, 128.4, 128.6, 136.1, 137.1, 170.2, 170.7; **MS (IE) m/z %**: 413 ( $M^+$ ).

***Bis-(R)*-MPA amidoéster de (*S*)-2-amino-2-feniletanol [(*R,R*)-115.2]**

$[\alpha]_D = -63.1$  ( $c = 0.014$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); **RMN de  $^1\text{H}$  (300.07 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)**: 3.30 (s 3H), 3.31 (s, 3H), 4.28 (dd,  $J = 4.9$  Hz, 11.3 Hz, 1H), 4.40 (dd,  $J = 6.4$  Hz, 11.3 Hz, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.61 (s, 1H), 5.21-5.27 (m, 1H), 7.18-7.36 (m, 16H); **RMN de  $^{13}\text{C}$  (125.77 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)**: 51.5, 57.1, 57.3, 66.5, 82.1, 83.6, 126.7, 127.0, 127.1, 127.9, 128.4, 128.5, 128.6, 128.7, 128.7, 135.9, 136.8, 137.8, 170.1, 170.4; **MS (IE) m/z %**: 433 ( $M^+$ ).

***Bis-(S)*-MPA amidoéster de (*S*)-2-amino-2-feniletanol [(*S,S*)-115.2]**

$[\alpha]_D = +141.8$  ( $c = 0.016$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); **RMN de  $^1\text{H}$  (300.07 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)**: 3.28 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 4.38 (dd,  $J = 4.7$  Hz, 11.4 Hz, 1H), 4.47 (dd,  $J = 6.9$  Hz, 11.4 Hz, 1H), 4.48 (s, 1H), 4.77 (s, 1H), 5.27 (ddd,  $J = 4.9$  Hz, 7.0 Hz, 11.8 Hz, 1H), 7.06-7.43 (m, 16H); **RMN de  $^{13}\text{C}$  (125.77 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)**: 51.4, 57.0, 57.4, 66.5, 82.3, 83.5, 126.4, 126.9, 127.1, 127.8, 128.3, 128.4, 128.6, 128.7, 135.9, 136.6, 137.6, 169.9, 170.4; **MS (IE) m/z %**: 433 ( $M^+$ ).

***Bis-(R)*-MPA amidoéster de (*R*)-2-aminopropanol [(*R,R*)-81.7]**

$[\alpha]_D = -61.6$  ( $c = 0.020$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); **RMN de  $^1\text{H}$  (250.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)**: 0.97 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 4.11-4.25 (m, 3H), 4.46 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 6.68 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.28-7.48 (m, 10H); **RMN de  $^{13}\text{C}$  (62.90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)**: 17.4, 44.2, 57.5, 57.8, 67.6, 82.8, 83.9, 127.4, 127.6, 128.8, 128.9, 129.1, 129.2, 136.7, 137.3, 170.3, 171.0; **MS (IE) m/z %**: 371 ( $M^+$ ).

**Bis-(S)-MPA amidoéster de (R)-2-aminopropanol [(S,S)-81.7]**

$[\alpha]_D = +145.6$  ( $c = 0.021$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); **RMN de  $^1\text{H}$  (250.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 1.11 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 4.01 (dd,  $J = 4.6$  Hz, 11.1 Hz, 1H), 4.11 (dd,  $J = 5.2$  Hz, 11.0 Hz, 1H), 4.16-4.29 (m, 1H), 4.55 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 6.67 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.27-7.44 (m, 10H); **RMN de  $^{13}\text{C}$  (62.90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 17.0, 43.6, 57.0, 58.1, 67.3, 82.3, 83.7, 127.1, 127.1, 128.5, 128.6, 128.7, 128.8, 136.2, 136.9, 170.0, 171.1; **MS (IE) m/z %:** 371 ( $\text{M}^+$ ).

**Bis-(R)-MPA amidoéster de (R)-2-amino-3-metilbutanol [(R,R)-81.9]**

$[\alpha]_D = -39.8$  ( $c = 0.014$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); **RMN de  $^1\text{H}$  (500.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 0.75 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.76 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.54-1.63 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.91-3.97 (m, 1H), 4.17 (dd,  $J = 3.8$  Hz, 11.4 Hz, 1H), 4.25 (dd,  $J = 6.2$  Hz, 11.4 Hz, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.81 (s, 1H), 6.63 (d,  $J = 9.7$  Hz, 1H), 7.28-7.47 (m, 10H); **RMN de  $^{13}\text{C}$  (125.77 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 18.3, 19.1, 29.5, 52.5, 57.0, 57.4, 65.0, 82.3, 83.7, 126.8, 127.1, 128.3, 128.5, 128.6, 128.7, 136.2, 137.0, 170.2, 170.6; **MS (IE) m/z %:** 399 ( $\text{M}^+$ ).

**Bis-(S)-MPA amidoéster de (R)-2-amino-3-metilbutanol [(S,S)-81.9]**

$[\alpha]_D = +155.3$  ( $c = 0.010$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); **RMN de  $^1\text{H}$  (500.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 0.89 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.91 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.69-1.78 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.90-3.96 (m, 1H), 4.03 (dd,  $J = 4.1$  Hz, 11.4 Hz, 1H), 4.17 (dd,  $J = 5.9$  Hz, 11.4 Hz, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 6.64 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 7.28-7.38 (m, 10H); **RMN de  $^{13}\text{C}$  (125.77 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 18.4, 19.3, 29.3, 52.5, 57.1, 57.2, 64.9, 82.1, 83.7, 126.9, 127.0, 128.4, 128.5, 128.6, 128.7, 136.1, 137.0, 170.3, 170.4; **MS (IE) m/z %:** 399 ( $\text{M}^+$ ).

**Bis-(R)-MPA amidoéster de (R)-2-amino-4-metilpentanol [(R,R)-81.10]**

$[\alpha]_D = -34.8$  ( $c = 0.005$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); **RMN de  $^1\text{H}$  (250.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 0.69 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H), 0.76 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 1.07 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 1.26-1.43 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 4.08-4.26 (m, 1H), 4.10-4.14 (m, 1H), 4.23 (dd,  $J = 4.1$  Hz, 9.6 Hz, 1H), 4.48 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 6.53 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.27-7.50 (m, 10H); **RMN de  $^{13}\text{C}$  (62.90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 22.3, 23.1, 25.0, 40.8, 46.4, 57.5, 57.8, 66.9, 82.8, 84.1, 127.3, 127.6, 128.8, 128.9, 129.1, 129.2, 136.8, 137.9, 170.5, 170.9; **MS (IE) m/z %:** 413 ( $\text{M}^+$ ).

***Bis-(S)*-MPA amidoéster de (*R*)-2-amino-4-metilpentanol [(*S,S*)-81.10]**

$[\alpha]_D = +130.7$  ( $c = 0.015$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); RMN de  $^1\text{H}$  (250.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.85 (d, 6.5 Hz, 3H), 0.87 (d, 6.5 Hz, 3H), 1.15 (ddd,  $J = 5.3$  Hz, 8.5 Hz, 13.9 Hz, 1H), 1.30 (ddd,  $J = 5.7$  Hz, 9.3 Hz, 14.9 Hz, 1H), 1.45-1.64 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 4.01 (dd,  $J = 4.5$  Hz, 11.1 Hz, 1H), 4.08 (dd,  $J = 4.7$  Hz, 11.1 Hz, 1H), 4.13-4.26 (m, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 6.55 (d, 8.8 Hz, 1H), 7.28-7.44 (m, 10H); RMN de  $^{13}\text{C}$  (62.90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 22.3, 23.1, 25.0, 40.8, 46.4, 57.5, 57.8, 66.9, 82.8, 84.1, 127.3, 127.6, 128.8, 128.9, 129.1, 129.2, 136.8, 137.9, 170.5, 170.9; MS (IE)  $m/z$  %: 413 ( $\text{M}^+$ ).

**DATOS ESPECTROSCÓPICOS DE LOS *BIS*-DERIVADOS DE 9-AMA DE  $\beta$ -AMINOALCOHOLES QUIRALES EN POSICIÓN  $\beta$**

***Bis-(R)*-9-AMA amidoéster de (*S*)-2-aminopropanol [(*R,R*)-125.1]**

$[\alpha]_D = -250.9$  ( $c = 0.025$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); RMN de  $^1\text{H}$  (399.97 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.89 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 3.06 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.96 (dd,  $J = 4.2$  Hz, 10.9 Hz, 1H), 4.11-4.21 (m, 1H), 4.25 (dd,  $J = 5.1$  Hz, 10.9 Hz, 1H), 5.96 (s, 1H), 6.19 (s, 1H), 6.73 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.22-8.45 (m, 18H); RMN de  $^{13}\text{C}$  (100.58 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 16.8, 43.6, 56.6, 57.3, 67.7, 77.1, 77.5, 123.8, 124.8, 125.0, 126.2, 126.6, 129.1, 129.1, 129.3, 130.5, 131.3, 131.4, 170.0, 171.2; MS (IE)  $m/z$  %: 571 ( $\text{M}^+$ ).

***Bis-(S)*-9-AMA amidoéster de (*S*)-2-aminopropanol [(*S,S*)-125.1]**

$[\alpha]_D = +114.5$  ( $c = 0.023$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); RMN de  $^1\text{H}$  (500.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.56 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H), 2.96 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.95 (dd,  $J = 4.5$  Hz, 10.5 Hz, 1H), 4.04-4.12 (m, 2H), 5.77 (s, 1H), 6.19 (s, 1H), 6.52 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.17-8.49 (m, 18H); RMN de  $^{13}\text{C}$  (125.77 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 16.6, 43.7, 56.7, 57.5, 67.4, 77.1, 77.4, 123.9, 124.9, 125.1, 126.2, 126.6, 127.1, 127.4, 129.2, 129.2, 129.3, 130.5, 131.4, 131.5, 170.1, 171.1; MS (IE)  $m/z$  %: 571 ( $\text{M}^+$ ).

***Bis-(R)*-9-AMA amidoéster de (*R*)-2-amino-4-metilpentanol [(*R,R*)-125.2]**

$[\alpha]_D = -111.1$  ( $c = 0.007$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); RMN de  $^1\text{H}$  (300.07 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.41 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H), 0.52 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 0.54 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 1.07-1.20 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 4.00-4.10 (m, 1H), 4.09 (dd,  $J = 2.1$  Hz, 11.2 Hz, 1H), 4.13 (dd,  $J = 3.7$  Hz, 11.1 Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.44 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.39-8.57 (m, 18H); RMN de  $^{13}\text{C}$  (75.46 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 21.6, 22.6, 24.2, 39.8, 45.9, 56.8,

57.5, 66.7, 77.1, 77.6, 124.0, 124.9, 125.1, 126.1, 126.6, 129.3, 131.5, 131.5, 170.2, 170.8;  
**MS (IE) m/z %:** 613 ( $M^+$ ).

***Bis-(S)-9-AMA amidoéster de (R)-2-amino-4-metilpentanol [(S,S)-125.2]***

**$[\alpha]_D = +211.3$  ( $c = 0.004$ ,  $CHCl_3$ ); RMN de  $^1H$  (399.97 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm):**  
 0.55 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H), 0.63 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 0.77 (ddd,  $J = 4.9$  Hz, 8.6 Hz, 13.7 Hz, 1H), 1.01 (ddd,  $J = 5.6$  Hz, 9.3 Hz, 14.0 Hz, 1H), 1.21-1.35 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 4.00-4.09 (m, 2H), 4.17 (dd,  $J = 4.1$  Hz, 10.3 Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 6.55 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.26-8.45 (m, 18H); **RMN de  $^{13}C$  (100.58 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm):**  
 21.7, 22.7, 24.4, 39.9, 46.1, 56.6, 57.3, 66.9, 77.1, 77.6, 123.9, 124.9, 125.0, 126.3, 126.6, 129.1, 129.1, 129.2, 131.4, 131.4, 170.3, 171.1; **MS (IE) m/z %:** 613 ( $M^+$ ).

**DESPLAZAMIENTOS QUÍMICOS DE RMN DE  $^1\text{H}$  DE LOS  $\text{C}\alpha\text{H}$  Y OME  
DE LOS *BIS*-DERIVADOS DE MPA DE LOS  $\beta$ -AMINOALCOHOLES QUIRALES EN  
POSICIÓN  $\beta$  A DISTINTAS TEMPERATURAS**

➤ **Bis-derivados de (*R*)-MPA (Tabla 16):**

<i>bis</i> -derivado	Temperatura(K)	$\delta(\text{ppm})$			
		$\text{C}\alpha\text{H}_{\text{MPA}}$		$\text{OMe}_{\text{MPA}}$	
		éster	amida	éster	amida
<b>(<i>R,R</i>)-81.1</b>	298	4.57	4.40	3.29	3.27
	233	4.57	4.42	3.28	3.25
	213	4.57	4.43	3.28	3.24
	183	4.58	4.46	3.29	3.23
<b>(<i>R,R</i>)-78.1</b>	298	4.54	4.42	3.28	3.27
	233	4.52	4.43	3.26	3.24
	213	4.52	4.45	3.26	3.23
	183	4.51	4.47	3.26	3.20
<b>(<i>R,R</i>)-81.2</b>	298	4.60	4.35	3.31	3.20
	233	4.61	4.37	3.31	3.19
	213	4.61	4.38	3.31	3.18
	183	4.61	4.40	3.30	3.15
<b>(<i>R,R</i>)-81.3</b>	298	4.58	4.42	3.29	3.27
	233	4.56	4.43	3.28	3.22
	213	4.55	4.44	3.27	3.20
	183	4.54	4.46	3.26	3.15
<b>(<i>R,R</i>)-115.1</b>	298	4.49	4.44	3.29	3.25
	233	4.46	4.45	3.25	3.25
	213	4.46	4.46	3.26	3.24
	183	4.48	4.46	3.27	3.22
<b>(<i>R,R</i>)-115.2</b>	298	4.49	4.45	3.29	3.22
	233	4.51	4.46	3.28	3.23
	213	4.52	4.47	3.27	3.24
	183	4.55	4.49	3.26	3.25
<b>(<i>R,R</i>)-81.9</b>	298	4.65	4.27	3.35	3.19
	233	4.68	4.21	3.34	3.14
	213	4.70	4.20	3.33	3.12
	183	4.74	4.22	3.32	3.10
<b>(<i>R,R</i>)-81.7</b>	298	4.68	4.31	3.36	3.22
	233	4.70	4.28	3.34	3.17
	213	4.71	4.27	3.33	3.16
	183	4.74	4.27	3.32	3.14
<b>(<i>R,R</i>)-81.10</b>	298	4.66	4.32	3.36	3.23
	233	4.71	4.26	3.36	3.19
	213	4.73	4.25	3.35	3.18
	183	4.78	4.27	3.35	3.16

➤ **Bis-derivados de (S)-MPA (Tabla 17):**

<i>bis-derivado</i>	Temperatura(K)	$\delta(\text{ppm})$			
		$\text{C}\alpha\text{H}_{\text{MPA}}$		$\text{OMe}_{\text{MPA}}$	
		éster	amida	éster	amida
<b>(S,S)-81.1</b>	298	4.68	4.31	3.36	3.22
	233	4.70	4.28	3.34	3.17
	213	4.71	4.27	3.33	3.16
	183	4.74	4.27	3.32	3.14
<b>(S,S)-78.1</b>	298	4.67	4.31	3.36	3.22
	233	4.69	4.27	3.35	3.18
	213	4.71	4.26	3.34	3.16
	183	4.74	4.27	3.32	3.14
<b>(S,S)-81.2</b>	298	4.70	4.29	3.38	3.19
	233	4.75	4.28	3.37	3.17
	213	4.78	4.29	3.37	3.17
	183	4.81	4.33	3.36	3.15
<b>(S,S)-81.3</b>	298	4.68	4.33	3.36	3.24
	233	4.71	4.30	3.36	3.20
	213	4.73	4.29	3.35	3.18
	183	4.76	4.29	3.33	3.16
<b>(S,S)-115.1</b>	298	4.66	4.28	3.35	3.19
	233	4.69	4.23	3.34	3.15
	213	4.71	4.22	3.34	3.14
	183	4.75	4.24	3.33	3.12
<b>(S,S)-115.2</b>	298	4.64	4.32	3.30	3.23
	233	4.69	4.24	3.30	3.18
	213	4.70	4.22	3.30	3.16
	183	4.73	4.22	3.30	3.13
<b>(S,S)-81.9</b>	298	4.48	4.44	3.29	3.24
	233	4.46	4.44	3.25	3.23
	213	4.47	4.42	3.23	3.23
	183	4.49	4.40	3.23	3.20
<b>(S,S)-81.7</b>	298	4.57	4.40	3.29	3.27
	233	4.57	4.42	3.28	3.25
	213	4.57	4.43	3.28	3.24
	183	4.58	4.46	3.29	3.23
<b>(S,S)-81.10</b>	298	4.53	4.41	3.36	3.22
	233	4.49	4.43	3.35	3.18
	213	4.48	4.45	3.34	3.16
	183	4.48	4.46	3.32	3.14

## DATOS ESPECTROSCÓPICOS DE LOS ACETATOS Y DIBENZOATOS DE LOS $\beta$ -AMINOALCOHOLES QUIRALES EN POSICIÓN $\alpha$

### Diacetato del (*S*)-1-amino-2-propanol (134.1)

$[\alpha]_D = -3.6$  ( $c = 0.015$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); RMN de  $^1\text{H}$  (250.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.24 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 2.00 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 3.34 (ddd,  $J = 6.0$  Hz, 7.2 Hz, 14.2 Hz, 1H), 3.48 (ddd,  $J = 3.6$  Hz, 5.8 Hz, 14.3 Hz, 1H), 4.92-5.04 (m, 1H), 5.93 (sa, 1H); RMN de  $^{13}\text{C}$  (62.90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 17.5, 21.2, 23.2, 44.0, 70.0, 170.2, 170.8; MS (IE)  $m/z$  %: 159 ( $\text{M}^+$ ).

### Éster de (*R*)-MPA de la acetamida de (*S*)-1-amino-2-propanol [(*R*)-134.2]

$[\alpha]_D = -18.9$  ( $c = 0.009$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); RMN de  $^1\text{H}$  (250.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.15 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 1.84 (s, 3H), 3.27 (ddd,  $J = 5.7$  Hz, 8.1 Hz, 14.1 Hz, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.49 (ddd,  $J = 3.3$  Hz, 6.1 Hz, 14.3 Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 5.02 (dcd,  $J = 3.3$  Hz, 6.4 Hz, 12.8 Hz, 1H), 5.57 (sa, 1H), 7.34-7.47 (m, 5H); RMN de  $^{13}\text{C}$  (62.90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 17.3, 23.0, 44.0, 57.3, 71.1, 82.7, 126.8, 128.7, 128.8, 136.1, 170.1, 170.6; MS (IE)  $m/z$  %: 265 ( $\text{M}^+$ ).

### Éster de (*S*)-MPA de la acetamida de (*S*)-1-amino-2-propanol [(*S*)-134.2]

$[\alpha]_D = +117.5$  ( $c = 0.004$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); RMN de  $^1\text{H}$  (250.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.24 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 1.62 (s, 3H), 3.02 (ddd,  $J = 5.2$  Hz, 8.5 Hz, 14.1 Hz, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.46 (ddd,  $J = 3.0$  Hz, 6.7 Hz, 14.2 Hz, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.83 (sa, 1H), 4.92-5.05 (m, 1H), 7.38-7.50 (m, 5H); RMN de  $^{13}\text{C}$  (125.77 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 17.5, 22.8, 43.6, 57.3, 71.0, 82.0, 127.1, 128.9, 129.0, 136.8, 169.8, 170.2; MS (IE)  $m/z$  %: 265 ( $\text{M}^+$ ).

### Amida de (*R*)-MPA del acetato de (*S*)-1-amino-2-propilo [(*R*)-134.3]

$[\alpha]_D = -104.4$  ( $c = 0.006$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); RMN de  $^1\text{H}$  (250.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.20 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 1.98 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.40-3.45 (m, 2H), 4.63 (s, 1H), 4.96-5.08 (m, 1H), 6.95 (sa, 1H), 7.31-7.42 (m, 5H); RMN de  $^{13}\text{C}$  (125.77 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 17.5, 21.1, 43.2, 57.2, 69.7, 83.7, 126.8, 128.4, 128.5, 136.9, 170.7, 170.8; MS (IE)  $m/z$  %: 265 ( $\text{M}^+$ ).

### Amida de (*S*)-MPA del acetato de (*S*)-1-amino-2-propilo [(*S*)-134.3]

$[\alpha]_D = +46.1$  ( $c = 0.004$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); RMN de  $^1\text{H}$  (250.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.23 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 2.04 (s, 3H), 3.35 (ddd,  $J = 6.4$  Hz, 6.4 Hz, 14.2 Hz, 1H), 3.38 (s,



3H), 3.52 (ddd,  $J = 3.9$  Hz, 6.3 Hz, 14.1 Hz, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.91-5.03 (m, 1H), 6.97 (sa, 1H), 7.31-7.40 (m, 5H); **RMN de  $^{13}\text{C}$  (100.58 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 17.5, 21.2, 43.2, 57.3, 69.7, 83.8, 126.9, 128.5, 128.5, 136.9, 170.6, 170.8; **MS (IE)  $m/z$  %:** 265 ( $\text{M}^+$ ).

**Dibenzoato del (S)-1-amino-2-propanol (138.1)**

**$[\alpha]_{\text{D}}$**  = +57.0 ( $c = 0.015$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); **RMN de  $^1\text{H}$  (250.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 1.45 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 3.70 (ddd,  $J = 5.7$  Hz, 7.9 Hz, 14.3 Hz, 1H), 3.80 (ddd,  $J = 3.4$  Hz, 5.6 Hz, 14.3 Hz, 1H), 5.31-5.43 (m, 1H), 6.75 (sa, 1H), 7.37-8.17 (m, 10H); **RMN de  $^{13}\text{C}$  (100.58 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 17.9, 45.0, 70.9, 126.9, 128.4, 128.5, 129.6, 130.0, 131.4, 133.1, 134.2, 166.7, 167.6; **MS (IE)  $m/z$  %:** 283 ( $\text{M}^+$ ).

**DATOS ESPECTROSCÓPICOS DE LOS BISDERIVADOS DE MPA DE LOS  $\beta$ -AMINOALCOHOLES QUIRALES EN POSICIÓN  $\alpha$**

**Bis-(R)-MPA amidoéster de (S)-1-amino-2-propanol [(R,R)-84.1]**

**$[\alpha]_{\text{D}}$**  = -86.3 ( $c = 0.009$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); **RMN de  $^1\text{H}$  (399.97 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 1.05 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.34 (ddd,  $J = 6.3$  Hz, 7.2 Hz, 14.3 Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.49 (ddd,  $J = 3.5$  Hz, 6.2 Hz, 14.3 Hz, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 5.01-5.09 (m, 1H), 6.92 (t,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 7.28-7.45 (m, 10H); **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75.46 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 17.0, 42.9, 57.1, 57.2, 71.0, 82.5, 83.6, 126.6, 127.0, 128.4, 128.5, 128.6, 128.7, 136.1, 136.8, 170.2, 170.7; **MS (IE)  $m/z$  %:** 371 ( $\text{M}^+$ ).

**Bis-(S)-MPA amidoéster de (S)-1-amino-2-propanol [(S,S)-84.1]**

**$[\alpha]_{\text{D}}$**  = +99.3 ( $c = 0.014$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); **RMN de  $^1\text{H}$  (399.97 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 1.23 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.25 (ddd,  $J = 6.1$  Hz, 7.5 Hz, 14.2 Hz, 1H), 3.40 (ddd,  $J = 3.5$  Hz, 6.4 Hz, 14.2 Hz, 1H), 3.42 (s, 3H), 4.43 (s, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.94-5.02 (m, 1H), 6.60 (t,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 7.19-7.50 (m, 10H); **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75.46 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 17.5, 42.8, 56.9, 57.3, 82.4, 83.4, 126.5, 127.0, 128.4, 128.5, 128.8, 136.3, 136.7, 170.2, 170.6; **MS (IE)  $m/z$  %:** 371 ( $\text{M}^+$ ).

**Bis-(R)-MPA amidoéster de (S)-1-amino-4-fenil-2-butanol [(R,R)-140.1]**

**$[\alpha]_{\text{D}}$**  = -84.4 ( $c = 0.006$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); **RMN de  $^1\text{H}$  (250.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 1.62-1.72 (m, 2H), 2.16-2.22 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.47 (t,  $J = 5.7$  Hz, 2H), 4.60 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.93-5.02 (m, 1H), 6.92 (t,  $J = 5.8$  Hz, 1H), 6.77-7.52 (m, 15H);

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75.46 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 30.5, 33.8, 42.5, 57.9, 74.5, 83.4, 83.9, 126.9, 127.5, 127.9, 128.8, 128.9, 129.3, 129.5, 129.9, 136.8, 137.9, 141.0, 170.7, 170.9; **MS (IE) m/z %:** 461 ( $\text{M}^+$ ).

***Bis-(S)-MPA amidoéster de (S)-1-amino-4-fenil-2-butanol [(S,S)-140.1]***

**$[\alpha]_{\text{D}}$**  = +36.0 ( $c = 0.004$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); **RMN de  $^1\text{H}$  (250.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 1.75-1.99 (m, 2H), 2.59 (t,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.33-3.38 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 4.42 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.93-5.03 (m, 1H), 6.55 (t,  $J = 5.8$  Hz, 1H), 7.06-7.52 (m, 15H); **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75.46 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 31.3, 33.2, 41.5, 57.0, 57.3, 73.7, 82.4, 83.4, 126.0, 126.9, 127.0, 128.3, 128.4, 128.5, 128.7, 128.8, 136.3, 136.7, 140.8, 170.4, 170.6; **MS (IE) m/z %:** 461 ( $\text{M}^+$ ).

***Bis-(R)-MPA amidoéster de (R)-2-amino-1-(4-metoxifenil)etanol [(R,R)-140.2]***

**$[\alpha]_{\text{D}}$**  = -96.6 ( $c = 0.005$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); **RMN de  $^1\text{H}$  (250.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 3.18 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.45 (ddd,  $J = 5.5$  Hz, 8.9 Hz, 14.3 Hz, 1H), 3.68 (ddd,  $J = 4.4$  Hz, 7.0 Hz, 14.3 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.38 (s, 1H), 4.79 (s, 1H), 5.78 (dd,  $J = 4.1$  Hz, 8.7 Hz, 1H), 6.68 (t,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 6.82-7.52 (m, 14H); **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75.46 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 43.1, 55.2, 56.9, 57.4, 75.1, 82.5, 83.8, 113.9, 127.0, 127.1, 127.9, 128.4, 128.5, 128.8, 129.1, 136.6, 136.7, 159.8, 169.8, 170.4; **MS (IE) m/z %:** 463 ( $\text{M}^+$ ).

***Bis-(S)-MPA amidoéster de (R)-2-amino-1-(4-metoxifenil)etanol [(S,S)-140.2]***

**$[\alpha]_{\text{D}}$**  = +55.6 ( $c = 0.007$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); **RMN de  $^1\text{H}$  (250.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 3.29 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.56 (ddd,  $J = 6.2$  Hz, 7.8 Hz, 14.3 Hz, 1H), 3.65 (ddd,  $J = 4.6$  Hz, 6.3 Hz, 14.3 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 4.58 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 5.83 (dd,  $J = 4.6$  Hz, 7.7 Hz, 1H), 6.65-7.38 (m, 15H); **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75.46 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 43.5, 55.1, 57.2, 57.3, 74.8, 82.4, 83.6, 113.7, 126.8, 127.3, 127.3, 128.4, 123.5, 128.6, 128.7, 128.9, 135.9, 136.1, 159.2, 169.6, 170.6; **MS (IE) m/z %:** 463 ( $\text{M}^+$ ).

***Bis-(R)-MPA amidoéster de (R)-2-amino-1-feniletanol [(R,R)-140.3]***

**$[\alpha]_{\text{D}}$**  = -102.0 ( $c = 0.009$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); **RMN de  $^1\text{H}$  (250.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 3.18 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.45 (ddd,  $J = 5.4$  Hz, 8.7 Hz, 14.2 Hz, 1H), 3.70 (ddd,  $J = 3.9$  Hz, 7.0 Hz, 14.2 Hz, 1H), 4.39 (s, 1H), 4.83 (s, 1H), 5.82 (dd,  $J = 3.9$  Hz, 8.7 Hz, 1H), 6.69 (t,  $J = 5.8$  Hz, 1H), 7.15-7.53 (m, 15H); **RMN de  $^{13}\text{C}$  (100.58 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 43.3, 56.9, 57.3, 77.3, 82.5, 83.4, 126.3, 126.9, 127.0, 128.4, 128.4, 128.5, 128.6, 128.7, 136.2, 136.6, 137.0, 169.7, 170.4; **MS (IE) m/z %:** 433 ( $\text{M}^+$ ).

***Bis-(S)-MPA amidoéster de (R)-2-amino-1-feniletanol [(S,S)-140.3]***

$[\alpha]_D = +86.4$  ( $c = 0.006$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); **RMN de  $^1\text{H}$  (250.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 3.29 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.56 (ddd,  $J = 6.0$  Hz, 7.8 Hz, 14.1 Hz, 1H), 3.68 (ddd,  $J = 4.3$  Hz, 6.4 Hz, 14.1 Hz, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.77 (s, 1H), 5.89 (dd,  $J = 4.3$  Hz, 7.8 Hz, 1H), 6.88 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 6.92-7.41 (m, 15H); **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75.46 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 43.6, 57.2, 57.3, 75.1, 82.4, 83.7, 125.9, 126.9, 127.1, 127.4, 128.4, 128.5, 128.7, 128.8, 135.9, 136.8, 136.9, 169.6, 170.7; **MS (IE)  $m/z$  %:** 433 ( $\text{M}^+$ ).

***Bis-(R)-MPA amidoéster de (R)-2-amino-1-(4-metilfenil)etanol [(R,R)-140.4]***

$[\alpha]_D = -58.4$  ( $c = 0.001$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); **RMN de  $^1\text{H}$  (250.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 2.33 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.44 (ddd,  $J = 5.4$  Hz, 8.8 Hz, 14.2 Hz, 1H), 3.69 (ddd,  $J = 4.0$  Hz, 7.0 Hz, 14.2 Hz, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.81 (s, 1H), 5.79 (dd,  $J = 4.0$  Hz, 8.7 Hz, 1H), 6.67 (t,  $J = 5.9$  Hz, 1H), 7.10-7.53 (m, 14H); **RMN de  $^{13}\text{C}$  (100.58 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 21.2, 29.7, 43.3, 56.9, 57.4, 75.3, 82.5, 83.5, 126.36, 127.0, 127.1, 128.4, 128.5, 128.8, 129.3, 169.8, 170.0; **MS (IE)  $m/z$  %:** 447 ( $\text{M}^+$ ).

***Bis-(S)-MPA amidoéster de (R)-2-amino-1-(4-metilfenil)etanol [(S,S)-140.4]***

$[\alpha]_D = +77.7$  ( $c = 0.002$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); **RMN de  $^1\text{H}$  (250.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 2.27 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.55 (ddd,  $J = 5.9$  Hz, 7.8 Hz, 14.1 Hz, 1H), 3.67 (ddd,  $J = 4.3$  Hz, 6.5 Hz, 14.1 Hz, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.76 (s, 1H), 5.85 (dd,  $J = 4.3$  Hz, 7.9 Hz, 1H), 6.82-6.88 (m, 3H), 6.97 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.30-7.42 (m, 10H); **RMN de  $^{13}\text{C}$  (100.58 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 14.1, 22.7, 29.4, 31.9, 43.7, 57.3, 75.1, 77.2, 82.5, 83.7, 125.8, 126.9, 127.4, 128.4, 128.5, 128.6, 128.7, 129.1, 170.2, 170.7; **MS (IE)  $m/z$  %:** 447 ( $\text{M}^+$ ).

***Bis-(R)-MPA amidoéster de (R)-1-amino-4-fenil-2-butanol [(R,R)-140.5]***

$[\alpha]_D = -36.0$  ( $c = 0.004$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); **RMN de  $^1\text{H}$  (250.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 1.75-1.99 (m, 2H), 2.59 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.33-3.38 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 4.42 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.93-5.03 (m, 1H), 6.55 (t,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 7.05-7.51 (m, 15H); **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75.46 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 31.3, 33.2, 41.5, 57.0, 57.3, 73.7, 82.4, 83.4, 126.0, 126.9, 127.0, 128.3, 128.4, 128.5, 128.7, 128.8, 136.3, 136.7, 140.8, 170.4, 170.6; **MS (IE)  $m/z$  %:** 461 ( $\text{M}^+$ ).

**Bis-(S)-MPA amidoéster de (R)-1-amino-4-fenil-2-butanol [(S,S)-140.5]**

$[\alpha]_D = +84.4$  ( $c = 0.006$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); **RMN de  $^1\text{H}$  (250.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 1.62-1.72 (m, 2H), 2.16-2.22 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.46 (t,  $J = 5.7$  Hz, 2H), 4.60 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.93-5.02 (m, 1H), 6.92 (t,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 6.77-7.51 (m, 15H); **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75.46 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 30.5, 33.8, 42.5, 57.9, 74.5, 83.4, 83.9, 126.9, 127.5, 127.9, 128.8, 128.9, 129.3, 129.5, 129.9, 136.8, 137.9, 141.0, 170.7, 170.9; **MS (IE)  $m/z$  %:** 461 ( $\text{M}^+$ ).

**Bis-(R)-MPA amidoéster de (R)-1-amino-2-heptanol [(R,R)-140.6]**

$[\alpha]_D = -67.7$  ( $c = 0.005$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); **RMN de  $^1\text{H}$  (500.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 0.85 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 1.19-1.30 (m, 6H), 1.46-1.63 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.27 (ddd,  $J = 6.5$  Hz, 7.1 Hz, 14.3 Hz, 1H), 3.38 (ddd,  $J = 3.4$  Hz, 6.1 Hz, 14.3 Hz, 1H), 3.43 (s, 3H), 4.40 (s, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.93-4.98 (m, 1H), 6.54 (t,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 7.22-7.50 (m, 10H); **RMN de  $^{13}\text{C}$  (125.77 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 13.9, 22.4, 24.7, 31.4, 31.6, 41.7, 57.0, 57.3, 74.4, 82.5, 83.5, 127.0, 128.4, 128.5, 128.8, 136.4, 136.8, 170.4, 170.5; **MS (IE)  $m/z$  %:** 427 ( $\text{M}^+$ ).

**Bis-(S)-MPA amidoéster de (R)-1-amino-2-heptanol [(S,S)-140.6]**

$[\alpha]_D = +121.8$  ( $c = 0.002$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); **RMN de  $^1\text{H}$  (500.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 0.74 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 0.86-1.08 (m, 6H), 1.30-1.42 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.37 (ddd,  $J = 6.5$  Hz, 7.2 Hz, 14.2 Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.48 (ddd,  $J = 3.3$  Hz, 5.8 Hz, 14.2 Hz, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.96-5.01 (m, 1H), 6.90 (t,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 7.31-7.45 (m, 10H); **RMN de  $^{13}\text{C}$  (125.77 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 13.8, 22.2, 24.2, 31.2, 31.5, 42.1, 57.2, 74.2, 82.5, 83.7, 126.9, 127.2, 128.4, 128.5, 128.6, 128.8, 136.2, 137.0, 170.6, 170.8; **MS (IE)  $m/z$  %:** 427 ( $\text{M}^+$ ).

**Bis-(R)-MPA amidoéster de (R)-1-amino-2-propanol [(R,R)-84.2]**

$[\alpha]_D = -99.3$  ( $c = 0.014$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); **RMN de  $^1\text{H}$  (399.97 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 1.23 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.25 (ddd,  $J = 6.1$  Hz, 7.5 Hz, 14.3 Hz, 1H), 3.40 (ddd,  $J = 3.5$  Hz, 6.4 Hz, 14.3 Hz, 1H), 3.42 (s, 3H), 4.43 (s, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.98 (dcd,  $J = 3.5$  Hz, 6.4 Hz, 12.8 Hz, 1H), 6.60 (t,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 7.19-7.50 (m, 10H); **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75.46 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 17.5, 42.8, 56.9, 57.3, 70.5, 71.1, 82.4, 83.5, 126.9, 127.2, 128.4, 128.7, 128.7, 136.2, 136.7, 170.3, 170.5; **MS (IE)  $m/z$  %:** 371 ( $\text{M}^+$ ).

***Bis-(S)-MPA amidoéster de (R)-1-amino-2-propanol [(S,S)-84.2]***

**$[\alpha]_D$**  = +86.3 (*c* = 0.009, CHCl<sub>3</sub>); **RMN de <sup>1</sup>H (399.97 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):** 1.05 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.35 (ddd, *J* = 6.3 Hz, 7.2 Hz, 14.3 Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.50 (ddd, *J* = 3.5 Hz, 6.2 Hz, 14.3 Hz, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 5.01-5.09 (m, 1H), 6.90 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.28-7.45 (m, 10H); **RMN de <sup>13</sup>C (75.46 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):** 17.0, 42.9, 57.1, 57.2, 71.0, 82.5, 83.6, 126.8, 127.0, 128.4, 128.5, 128.6, 128.7, 136.0, 136.8, 170.2, 170.7; **MS (IE) *m/z* %:** 371 (M<sup>+</sup>).

**DESPLAZAMIENTOS QUÍMICOS DE RMN DE  $^1\text{H}$  DE LOS  $\text{C}\alpha\text{H}$  Y OME  
DE LOS *BIS*-DERIVADOS DE MPA DE LOS  $\beta$ -AMINOALCOHOLES QUIRALES EN  
POSICIÓN  $\alpha$  A DISTINTAS TEMPERATURAS**

➤ ***Bis*-derivados de (*R*)-MPA (Tabla 18):**

<i>bis</i> -derivado	Temperatura(K)	$\delta(\text{ppm})$			
		$\text{C}\alpha\text{H}_{\text{MPA}}$		$\text{OMe}_{\text{MPA}}$	
		éster	amida	éster	amida
<b>(<i>R,R</i>)-84.1</b>	298	4.60	4.44	3.32	3.25
	233	4.60	4.46	3.30	3.22
	213	4.60	4.47	3.28	3.21
<b>(<i>R,R</i>)-140.1</b>	298	4.62	4.44	3.33	3.27
	233	4.64	4.46	3.32	3.26
	213	4.65	4.47	3.31	3.25
<b>(<i>R,R</i>)-84.2</b>	298	4.63	4.29	3.34	3.19
	233	4.68	4.22	3.34	3.12
	213	4.70	4.19	3.35	3.09
<b>(<i>R,R</i>)-140.2</b>	298	4.65	4.25	3.29	3.14
	233	4.68	4.19	3.26	3.06
	213	4.70	4.17	3.25	3.02
<b>(<i>R,R</i>)-140.3</b>	298	4.68	4.27	3.30	3.15
	233	4.73	4.22	3.29	3.09
	213	4.75	4.20	3.28	3.06
<b>(<i>R,R</i>)-140.4</b>	298	4.66	4.26	3.30	3.15
	233	4.70	4.21	3.28	3.10
	213	4.72	4.20	3.28	3.08
<b>(<i>R,R</i>)-140.5</b>	298	4.63	4.28	3.35	3.19
	233	4.66	4.20	3.35	3.12
	213	4.69	4.17	3.35	3.10
<b>(<i>R,R</i>)-140.6</b>	298	4.65	4.25	3.34	3.17
	233	4.69	4.16	3.34	3.10
	213	4.71	4.12	3.35	3.08

➤ **Bis-derivados de (S)-MPA (Tabla 19):**

<i>bis</i> -derivado	Temperatura(K)	$\delta(\text{ppm})$			
		$\text{C}\alpha\text{H}_{\text{MPA}}$		$\text{OMe}_{\text{MPA}}$	
		éster	amida	éster	amida
<b>(S,S)-84.1</b>	298	4.63	4.29	3.34	3.19
	233	4.68	4.22	3.34	3.12
	213	4.70	4.19	3.35	3.09
<b>(S,S)-140.1</b>	298	4.63	4.28	3.35	3.19
	233	4.66	4.20	3.35	3.12
	213	4.69	4.17	3.35	3.10
<b>(S,S)-84.2</b>	298	4.60	4.44	3.32	3.25
	233	4.60	4.46	3.30	3.22
	213	4.60	4.47	3.28	3.21
<b>(S,S)-140.2</b>	298	4.62	4.42	3.29	3.22
	233	4.62	4.45	3.27	3.20
	213	4.64	4.47	3.26	3.19
<b>(S,S)-140.3</b>	298	4.65	4.44	3.31	3.23
	233	4.67	4.48	3.30	3.23
	213	4.69	4.50	3.30	3.24
<b>(S,S)-140.4</b>	298	4.63	4.42	3.31	3.23
	233	4.65	4.46	3.30	3.23
	213	4.68	4.49	3.30	3.24
<b>(S,S)-140.5</b>	298	4.62	4.44	3.33	3.27
	233	4.64	4.46	3.32	3.26
	213	4.65	4.47	3.31	3.25
<b>(S,S)-140.6</b>	298	4.59	4.43	3.32	3.27
	233	4.59	4.46	3.31	3.25
	213	4.60	4.47	3.31	3.25